Deutscher Bundestag
12. Wahlperiode

Drucksache 12/8591

25. 10. 94

Sachgebiet 212

Zweite Beschlußempfehlung und Schlußbericht

des 3. Untersuchungsausschusses nach Artikel 44 des Grundgesetzes*)

Beschlußempfehlung

Der Bundestag wolle beschließen:

Der Schlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses nach Artikel 44 des Grundgesetzes wird zur Kenntnis genommen.

Bonn, den 21. Oktober 1994

Der 3. Untersuchungsausschuß

Gerhard Scheu

Vorsitzender

Wolfgang Lohmann (Lüdenscheid)
Horst Schmidbauer (Nürnberg)
Dr. Christoph Schnittler

Berichterstatter

*) *Eingesetzt durch Beschluß des Deutschen Bundestages vom 29. Oktober 1993 — Drucksache 12/6048 — und Beschluß des Deutschen Bundestages vom 4. Februar 1994 — Drucksache 12/6749 —*

Inhaltsübersicht

Seite

1. Einsetzung des Untersuchungsausschusses und Verlauf des Verfahrens

1.1 Vorgeschichte

Im Februar 1992 richtete die SPD-Fraktion eine Kleine Anfrage mit dem Titel „Behandlung von Blutern und Frischoperierten mit AIDS-infizierten Blut oder Blutprodukten" an die Bundesregierung. Die Antwort von Bundesgesundheitsministerin Gerda Hasselfeldt, MdB, auf BT-Drucksache 12/2323 lag am 23. März 1992 vor. Die darauf folgenden Diskussionen im Gesundheitsausschuß führten dazu, daß Bundesgesundheitsminister Horst Seehofer, MdB, dem Ausschuß am 30. November 1992 einen ersten Bericht über die HIV-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte vorlegte. Er stellte darin die Entwicklung um das HI-Virus seit Beginn der 80er Jahre und die Maßnahmen des Bundesgesundheitsamtes (BGA) einander gegenüber, beschrieb die Maßnahmen, die das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) zur weiteren Verminderung des Infektionsrisikos ergreifen wollte bzw. anregte, und benannte weitere Vorschläge, die in der Wissenschaft bisher kontrovers diskutiert werden und in einem Stufenplanverfahren abgeklärt werden sollten. Der Bericht sollte nach Auffassung des Bundesministers den „derzeitigen Sachstand" wiedergeben, und er sagte zu, den Ausschuß über weitere Erkenntnisse unverzüglich zu informieren.

Zu dem Bericht führte der Ausschuß für Gesundheit am 3. Februar 1993 eine öffentliche Anhörung von Sachverständigen durch.

Aufgrund der offenbar gewordenen Notlage der durch HIV-kontaminierte Blutprodukte infizierten bzw. an AIDS erkrankten Menschen sowie wegen noch bestehender Arzneimittelrisiken bei Blutprodukten nahm die Bundesregierung Verhandlungen mit der pharmazeutischen Industrie, der Versicherungswirtschaft und dem Deutschen Roten Kreuz (DRK) auf und forderte die SPD-Fraktion im Juli 1993 in einem Antrag (BT-Drucksache 12/5513) die Schaffung eines nationalen Hilfsfonds für die Betroffenen sowie gesetzgeberische Konsequenzen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Blutprodukten.

Am 7. Oktober 1993 legte Bundesminister Seehofer zu den im Bericht vom 30. November 1992 offengebliebenen Sachverhalten einen ergänzenden Bericht vor, der in einer öffentlichen Sondersitzung des Ausschusses für Gesundheit am darauffolgenden Tag mit den Mitgliedern diskutiert wurde. Anlaß für diese Vorgehensweise war der Umstand, daß nach einer Veröffentlichung im „Spiegel" am 6. September 1993, in der zwei HIV-Problemfälle — Erkrankung an AIDS im Zusammenhang mit der Injektion von Blutprodukten — geschildert wurden, Zweifel an der Richtigkeit der im ersten Bericht beschriebenen Risikosituation bzw. der Antwort auf die Kleine Anfrage der SPD-Fraktion (BT-Drucksache 12/2323) aufgekommen waren. Im Bericht des Ministeriums hatte es geheißen:

> „Nach Einführung des HIV-Antikörpertestes und des Vertriebes inaktivierter Faktorenkonzentrate sind seit Oktober 1985 keine Infektionen durch Faktor VIII-Produkte mehr bekannt geworden . . .
>
> Bei den übrigen Gerinnungspräparaten stellt sich die Situation grundsätzlich auch so dar, doch sind — wie dargestellt — 1990 11 Verdachtsfälle von HIV-Infektionen im Zusammenhang mit einer bestimmten Charge eines PPSB-Produktes bekannt geworden."

Der Bundesminister veranlaßte daraufhin am 10. September 1993 in einem Gespräch mit dem Präsidenten des BGA, Prof. Dr. Dieter Großklaus, und dem zuständigen Abteilungsleiter im BMG, Prof. Dr. Manfred Steinbach, eine Aufklärung.

In der Folge erfuhr er zum einen, daß dem Robert-Koch-Institut des BGA drei Fälle gemäß einem Vermerk vom 9. September 1993 betreffend Einsendungen der Firma UB-Plasmalabor (Koblenz) bekannt waren, von denen ein Fall Blutspenden beinhaltete, die im AIDS-Zentrum des BGA positiv getestet worden waren. Diesem sei der Sachverhalt seit Mai 1993 bekannt gewesen. Nachdem auch ein mit dem Präsidenten des Deutschen Roten Kreuzes (DRK), Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein, am 28. September 1993 geführtes Gespräch offensichtlich divergierende Auffassungen zwischen den zuständigen Mitarbeitern des BMG und des DRK ergeben hatte, verfügte der Bundesminister zu dieser Problematik eine Klausur, die am 5. und 6. Oktober 1993 stattfand. Nach deren Abschluß, am späten Abend des 6. Oktober 1993, wurde ihm von Mitarbeitern des BGA mitgeteilt, daß dem Amt in der Zeit von 1985 bis September 1993, hauptsächlich von Pharmaherstellern, 373 Verdachtsfälle gemeldet worden waren, bei denen ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Blut und Blutprodukten und einer HIV-Infektion oder AIDS-Erkrankung zu vermuten war. Nachdem weder Präsident und Vizepräsident des BGA noch der zuständige Abteilungs- und Unterabteilungsleiter im BMG — vom Bundesminister befragt — Kenntnis von der Liste hatten und auch nicht gesagt werden konnte, ob sich die Fälle vor oder nach Oktober 1985, d. h. der verbindlichen Einführung des HIV-Testes für Blutspenden, ereignet hatten, forderte er eine Auswertung der Daten an und bat in Verbindung mit der Zuleitung des ergänzenden Berichts um eine persön-

liche Unterrichtung des zuständigen Bundestagsausschusses. Der Bericht vom 7. Oktober 1993 fand eine weitere Ergänzung am 26. Oktober 1993.

Der Abteilungsleiter im BMG, Prof. Dr. Manfred Steinbach, wurde in der Folge in den vorzeitigen Ruhestand versetzt und der entsprechende Antrag des Präsidenten des BGA, Prof. Dr. Dieter Großklaus, angenommen.

Die Fraktion der SPD brachte am 25. Oktober 1993 im Deutschen Bundestag einen Antrag auf Einsetzung einer unabhängigen Expertenkommission (BT-Drucksache 12/5974) und einen Antrag auf Einsetzung eines Untersuchungsausschusses (BT-Drucksache 12/5975) ein. Nach den inhaltsgleichen Anträgen sollten beide Gremien jeweils untersuchen, ob und in welchem Umfang die Bundesregierung und insbesondere das BGA durch unterbliebene oder zu spät erfolgte Maßnahmen für die HIV-Infektionen von Menschen durch Blut und Blutprodukte und die daraus resultierenden Schäden und Todesfälle verantwortlich sind. Ziel sollte die Überprüfung der Wahrnehmung der Aufgaben nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und die Klärung der Frage sein, ob und inwieweit die Bundesregierung den Aufbau einer nationalen Eigenversorgung mit Blut und Plasma vernachlässigt hat, und ob wegen Maßnahmen oder Unterlassungen der Gesundheitsbehörden eine Staatshaftung begründet ist. Beigefügt war ein umfangreicher Fragekatalog.

Dem Verfahren der unabhängigen Expertenkommission sollten die für die sog. Höcherl-Kommission 1978 formulierten Regeln zugrunde gelegt werden. Mit dem Vorsitz sollte der ehemalige Präsident des Bundesgerichtshofes (BGH), Prof. Dr. Gerd Pfeiffer, betraut und die Bundesregierung aufgefordert werden, dem Gremium jede erdenkliche Unterstützung im Rahmen seiner Aufklärungsarbeit zukommen zu lassen.

Am 27. Oktober 1993 brachten die Fraktionen der CDU/CSU und F.D.P. gemeinsam im Deutschen Bundestag einen Antrag auf Einsetzung eines Untersuchungsausschusses: HIV-Infektionsgefährdung durch Blut und Blutprodukte (BT-Drucksache 12/6035) ein. Dieser zielte im wesentlichen darauf ab, die Situation der durch Blut und Blutprodukte HIV-infizierten Personen einschließlich ihrer Angehörigen zu untersuchen und zu klären, ob für diese gegebenenfalls ein materieller Ausgleich unabhängig von einer Rechtspflicht geboten ist. Ferner sollte der Untersuchungsausschuß die Sicherheit von Blut und Blutprodukten sowie eventuell gebotener Maßnahmen zu ihrer Verbesserung überprüfen und schließlich untersuchen, ob im Zusammenhang mit der HIV-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte gegen Vorschriften verstoßen worden war.

In der vereinbarten Debatte „HIV-Infektionsgefährdung durch Blutprodukte" hat der Deutsche Bundestag in seiner 185. Sitzung am 28. Oktober 1993 den Antrag der Fraktionen von CDU/CSU und F.D.P. auf „Einsetzung eines Untersuchungsausschusses: HIV-Infektionsgefährdung durch Blut und Blutprodukte" in Verbindung mit den Anträgen der Fraktion der SPD auf Einsetzung eines Untersuchungsausschusses und Einsetzung einer unabhängigen Expertenkommission beraten.

In der Debatte hat der Abgeordnete Klaus Kirschner (SPD) zur Begründung des Antrags auf Einsetzung einer unabhängigen Expertenkommission geäußert, diese könne die geforderte Aufklärungsarbeit schneller leisten als ein parlamentarischer Untersuchungsausschuß, in dem die Mehrheit viele Möglichkeiten habe, mit der Geschäftsordnung unliebsame Untersuchungen zu verschleppen (vgl. Plenarprotokoll 12/185, S. 15960 D).

Dem hat der Abgeordnete Dr. Paul Hoffacker (CDU/CSU) in seinem Debattenbeitrag entgegengehalten, daß das einer Expertenkommission zur Verfügung stehende Instrumentarium nicht ausreicht, um die einzelnen Vorgänge aufzudecken und zu überprüfen, sondern hierfür von der Verfassung der Untersuchungsausschuß vorgesehen sei. Er bot an, den Antrag der Fraktion der SPD auf Einsetzung eines Untersuchungsausschusses, ohne den Umfang des Prüfungsgegenstandes zu kürzen, mit dem eigenen zusammenzuführen.

Der auf BT-Drucksache 12/5974 vorgelegte Antrag auf Einsetzung einer unabhängigen Expertenkommission fand bei der Abstimmung im Plenum keine Mehrheit. Die beiden Anträge auf Einsetzung eines Untersuchungsausschusses wurden an den Ausschuß für Gesundheit überwiesen. Dieser nahm am selben Tag in seiner 74. Sitzung die Beratung auf. Als deren Ergebnis wurden beide Anträge zusammengeführt; der dann interfraktionelle Antrag wurde im Ausschuß für Gesundheit einstimmig bei einer Stimmenthaltung angenommen. Noch am selben Tage wurde die „Beschlußempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit" als BT-Drucksache 12/6048 dem Deutschen Bundestag zugeleitet und einvernehmlich als Zusatzpunkt 8 auf die Tagesordnung des folgenden Sitzungstages gesetzt.

Das zur Lösung aufgegebene „Problem" beschrieb der Fachausschuß dabei wie folgt:

> „Bei den in der Vergangenheit erfolgten HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte bedürfen eine Vielzahl von Sachverhalten einer dringenden Aufklärung. Dabei ist unter anderem die Rolle der an der Herstellung, Verhütung und Überwachung Beteiligten ebenso zu untersuchen wie und in welchem Umfang die Sicherheit von Blutprodukten gegenwärtig gewährleistet ist sowie ob und gegebenenfalls welche Maßnahmen zur weiteren Verbesserung von Blut und Blutprodukten möglich und geboten sind. Weiter soll die haftungsrechtliche Situation der infizierten Personen, deren wirtschaftliche und soziale Absicherung geklärt werden und ob gegebenenfalls ein finanzieller Ausgleich geboten ist."

1.2 Einsetzung des Untersuchungsausschusses und dessen Auftrag

1.2.1 Untersuchungsauftrag

Der 12. Deutsche Bundestag hat in seiner 186. Sitzung am 29. Oktober 1993 (Plenarprotokoll S. 16103 f.) auf Beschlußempfehlung des Ausschusses für Gesundheit vom 28. Oktober 1993 (BT-Drucksache 12/6048) gemäß Artikel 44 des Grundgesetzes den aus sieben Mitgliedern bestehenden 3. Untersuchungsausschuß „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte" mit folgendem Auftrag eingesetzt:

„I.

1. Der Ausschuß soll untersuchen, ob und in welchem Umfang die Bundesregierung, das Bundesgesundheitsamt und seine Institute sowie alle weiteren der Fach- und Rechtsaufsicht des Bundesministers für Gesundheit unterstehenden Institute durch unterbliebene oder zu spät erfolgte Maßnahmen für die HIV-Infektionen von Menschen durch Blut und Blutprodukte und die daraus resultierenden Schäden und Todesfälle verantwortlich sind. Der Ausschuß soll untersuchen, ob im Zusammenhang mit der HIV-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte in der Vergangenheit gegen Vorschriften, ggf. gegen welche, verstoßen worden ist.

   Der Ausschuß soll untersuchen,

   — inwieweit Bundesregierung und Bundesgesundheitsamt ihre Aufgaben nach dem Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) nicht erfüllt haben,

   — ob und inwieweit die Bundesregierung es unterlassen hat, Mängel und Lücken im AMG für die Durchsetzung von Arzneimittelsicherheit und Patientenschutz rechtzeitig durch geeignete gesetzgeberische Maßnahmen zu beheben und zu schließen,

   — ob und inwieweit das zuständige Ressort der Bundesregierung seine Fach- und Rechtsaufsicht gegenüber dem Bundesgesundheitsamt und seinen Instituten sowie allen weiteren der Fach- und Rechtsaufsicht des Bundesgesundheitsministers unterstehenden Instituten ordnungsgemäß wahrgenommen hat,

   — ob und in welcher Weise Arzneimittelhersteller Einfluß auf konkrete Entscheidungen des Bundesgesundheitsamtes genommen haben,

   — ob und inwieweit die Bundesregierung für die Folgen von strukturellen, organisatorischen und personellen Mängeln im Bundesministerium für Gesundheit, Bundesgesundheitsamt und den Instituten verantwortlich ist,

   — ob und inwieweit die Bundesregierung für unterlassene Hilfeleistung gegenüber den Opfern bei der Durchsetzung ihrer Ansprüche und für die unterlassene Ermittlung der Schuldigen verantwortlich ist,

   — ob und inwieweit die Bundesregierung für die Weiterverbreitung der Infektion durch die Opfer infolge ungenügender Aufklärung und Information sowie durch unterlassene Maßnahmen verantwortlich ist,

   — ob und inwieweit die Bundesregierung durch Vernachlässigung des Aufbaus einer nationalen Eigenversorgung mit Blut und Plasma (analog der Forderung des Europarates aus dem Jahre 1980) und dem entsprechenden Aufbau eines unentgeltlichen Blut- und Plasmaspendesystems eine Risikoverringerung schuldhaft unterlassen hat,

   — ob und inwieweit sich aufgrund von Maßnahmen oder Unterlassungen der Gesundheitsbehörden eine Staatshaftung ergibt.

2. Der Ausschuß soll im Rahmen der Untersuchung unter Nr. 1 insbesondere aufklären:

   — Welche Maßnahmen hat das Bundesgesundheitsamt ergriffen und durchgeführt, um den Schutz der Verbraucher und Patienten bei dem sich abzeichnenden Risiko durch HIV-infizierte Blutbestandteile und aus Blut hergestellte Arzneimittel zeitgerecht und effektiv zu gewährleisten?

   — Waren die Maßnahmen ausreichend und wurden sie der Risikolage gerecht?

   — Nach welchen Kriterien wurde entschieden?

   — Welche Maßnahmen wurden zu welchem Zeitpunkt angeordnet?
   Insbesondere:

   — Sind Hinweise auf Arzneimittelrisiken beim Bundesministerium für Gesundheit und/oder beim Bundesgesundheitsamt eingegangen?

   — Wenn ja, wann?

   — Welche aktiven Maßnahmen zum Erkenntnisgewinn und zur Nachverfolgung gemeldeter Risiken sind vom Bundesgesundheitsamt getroffen worden?

   — Welche Zeiträume liegen zwischen Risikoerkennung und der Anordnung risikomindernder Maßnahmen?

   — Wurden Zulassungen widerrufen?

   — Wenn ja, warum und wann?

— Welche Maßnahmen seitens der Bundesregierung bzw. des Bundesgesundheitsamtes sind ergriffen worden, um die Unabhängigkeit von Kommissionsmitgliedern bei Entscheidungen über Fragen der Zulassung und der Sicherheit von Arzneimitteln zu gewährleisten?

— Hat es Interessenkollisionen bei Mitarbeitern des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesgesundheitsamtes oder den Instituten gegeben?

— Welche Nebentätigkeiten (Honorare für Vorträge, Gutachten etc.) sind bekannt, insbesondere

  — welche anzeigepflichtigen Nebentätigkeiten sind bekannt,

  — welche genehmigungspflichtigen Nebentätigkeiten sind beantragt

  — und welche sind genehmigt worden?

  — Welche bisher nicht bekannten Nebentätigkeiten gibt es darüber hinaus?

— Sind Geldmittel gezahlt worden oder andere Zuwendungen geflossen?

— Sind aus der Sicht und Kenntnis der seit Bekanntwerden der ersten HIV-Infektionen im Jahre 1983 (Infektionen mit einem unbekannten Virus) verantwortlichen Gesundheitsminister Dr. Heiner Geißler, Prof. Dr. Ursula Lehr und Prof. Dr. Rita Süssmuth relevante Ergänzungen oder Korrekturen zu den Berichten des Gesundheitsministers an den Gesundheitsausschuß vom 30. 11. 1992 und den ergänzenden Berichten vom 07. 10. 1993 bzw. 20. 10. 1993 vorzunehmen?

— Wurden Angehörige des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesgesundheitsamtes oder der Institute durch dienstliche Weisungen oder Versetzungen daran gehindert, Informationen oder Erkenntnisse, die zu einer anderen Risikobewertung und damit zu anderen Maßnahmen geführt hätten, weiterzugeben?

3. Der Ausschuß soll untersuchen, wie die Situation der durch Blut und Blutprodukte HIV-infizierten Personen einschließlich ihrer Angehörigen ist, um zu prüfen, ob und welche Vorschläge an den Gesetzgeber zu machen sind.

   Dabei soll geklärt werden,

3.1 wie die haftungsrechtliche Situation der infizierten Personen und ihrer Angehörigen ist;

3.2 ob die wirtschaftliche und soziale Absicherung dieser Personen und ihrer Angehörigen im ausreichenden Maß gewährleistet ist;

3.3 ob, in welchem Umfang und unter welcher Beteiligung ggf. ein finanzieller Ausgleich für die unmittelbar und mittelbar infizierten Personen sowie ihre Angehörigen unabhängig von einer Rechtspflicht geboten ist.

4. Der Ausschuß soll des weiteren untersuchen, ob und in welchem Umfang die Sicherheit von Blut und Blutprodukten gegenwärtig gewährleistet ist und ob und ggf. welche Maßnahmen zur weiteren Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten darüber hinaus insbesondere im Interesse der betroffenen Patienten sowie der behandelnden Ärzte möglich und geboten sind."

Zum Verfahren des Untersuchungsausschusses hat der Deutsche Bundestag unter Ziffer II des Einsetzungsbeschlusses festgelegt, daß diesem die Regeln zugrunde gelegt werden, die von den Mitgliedern der interparlamentarischen Arbeitsgemeinschaft im Entwurf eines Gesetzes über Einsetzung und Verfahren von Untersuchungsausschüssen (sogenannte IPA-Regeln, BT-Drucksache V/4209) formuliert wurden, soweit sie geltendem Recht nicht widersprechen und wenn nach übereinstimmender Auffassung der Mitglieder des Untersuchungsausschusses keine sonstigen Bedenken dagegen bestehen.

1.2.2 Konstituierung des Untersuchungsausschusses

Der 3. Untersuchungsausschuß ist am 29. Oktober 1993 durch die Präsidentin des Deutschen Bundestages, Prof. Dr. Rita Süssmuth, konstituiert worden.

1.2.3 Mitglieder des Untersuchungsausschusses

Die Fraktionen hatten zunächst folgende Ausschußmitglieder benannt:

CDU/CSU
ordentliche Mitglieder
Abg. Gerhard Scheu
Abg. Wolfgang Lohmann
Abg. Wolfgang Zöller
stellvertretende Mitglieder
Abg. Dr. Wolfgang Götzer
Abg. Dr. Paul Hoffacker
Abg. Dr. Harald Kahl

SPD
ordentliche Mitglieder
Abg. Anni Brandt-Elsweier
Abg. Dr. Hans-Hinrich Knaape
Abg. Horst Schmidbauer
stellvertretende Mitglieder
Abg. Karl-Hermann Haack
Abg. Klaus Kirschner
Abg. Gudrun Schaich-Walch

F.D.P.
ordentliches Mitglied
Abg. Dr. Bruno Menzel

Nach dem Ausscheiden des Abgeordneten Dr. Menzel (F.D.P.) ist der Abgeordnete Prof. Dr. Christoph Schnittler als ordentliches Mitglied in den Untersuchungsausschuß eingetreten. Zeitgleich hat die F.D.P.-Fraktion als stellvertretendes Mitglied Abgeordneten Dr. Dieter Thomae benannt, der dem Unter-

suchungsausschuß bis zum Eintritt von Abgeordneten Detlef Parr am 27. April 1994 angehörte.

Die Gruppen wirken gemäß dem Beschluß des 12. Deutschen Bundestages vom 21. Februar 1991 aufgrund der Beschlußempfehlung des Ältestenrates vom selben Tag (BT-Drucksachen 12/149 und 12/150) durch jeweils ein Mitglied an der Arbeit des Untersuchungsausschusses mit. Zur Rechtsstellung der Gruppenmitglieder in Untersuchungsausschüssen hat der Ältestenrat in seiner 11. Sitzung am 6. Juni 1991 ergänzende Feststellungen getroffen, die das Stimm-, Anwesenheits-, Frage- und Antragsrecht sowie sonstige Beteiligungs- und Mitwirkungsformen betreffen.

Die Gruppe PDS/Linke Liste hat Abgeordnete Dr. Ursula Fischer und als Stellvertreterin am 12. November 1993 Abgeordnete Dr. Barbara Höll, die Gruppe Bündnis 90/DIE GRÜNEN hat Abgeordnete Vera Wollenberger benannt.

1.2.4 Bestimmung des Vorsitzenden, seiner Stellvertreterin, der Obleute und Berichterstatter

Der Untersuchungsausschuß hat in seiner konstituierenden Sitzung am 29. Oktober 1993 die Abgeordneten Gerhard Scheu zum Vorsitzenden und Anni Brandt-Elsweier zu dessen Stellvertreterin bestimmt.

Als Obleute und Berichterstatter sind die Abgeordneten Wolfgang Lohmann (CDU/CSU), Horst Schmidbauer (SPD) und Dr. Bruno Menzel (F.D.P.), in seiner Nachfolge seit dem 18. Januar 1994 Prof. Dr. Christoph Schnittler (F.D.P.) benannt und bestimmt worden.

1.2.5 Benannte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Fraktionen und Gruppen, Vertreter der Bundesregierung und des Bundesrates

Die Fraktionen haben folgende Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter benannt:

CDU/CSU
Stefan Bales — Dr. Martin Balz — Dr. Hartmut Buchow

SPD
Albert Görtz — Bärbel Hinz — Oliver Köppchen

F.D.P.
Gabriele Gertz

PDS/Linke Liste
Dr. Eckhard Wetzstein

Die Gruppe Bündnis 90/DIE GRÜNEN hat keinen Mitarbeiter benannt.

Als Vertreter der Bundesregierung haben an den Sitzungen des Untersuchungsausschusses überwiegend teilgenommen:

- für das Bundeskanzleramt: MRn Dr. Birgit Born und VAe Annegret Eckhardt
- für das Bundesministerium für Gesundheit: MR Dr. Erhardt Schmidt, RD Friedger von Auer, RD Dr. Volker Grigutsch, RDn Dr. Heike Langenbucher und RD Wilfried Reischl.

Für Mitglieder des Bundesrates haben RRn z. A. Camilla Rösch, in ihrer Nachfolge RRn z. A. Ortrun Pleier (Vertretung des Freistaates Bayern beim Bund) und Dr. Barbara Böttger (Hessische Landesvertretung) an Sitzungen des Untersuchungsausschusses teilgenommen.

1.2.6 Ausschußsekretariat

Dem Sekretariat des Untersuchungsausschusses gehören zwei Mitarbeiterinnen an, die die Befähigung zum Richteramt besitzen: Regierungsdirektorin Margot Heimbach als Leiterin und Oberregierungsrätin Angelika Pendzich-Winter von Adlersflügel als ihre Stellvertreterin sowie Richter am Landgericht Klaus Pohl, der vom 10. Januar bis 31. Juli 1994 durch das Hessische Ministerium der Justiz abgeordnet war. Ferner verstärkten Privatdozent Dr. med. Willi Kurt Roth vom 3. Januar bis 31. Juli 1994, Dr. med. Marion Kilian vom 25. April bis 14. Oktober 1994 und im März 1994 Dr. med. Andreas Hiersche als wissenschaftliche Mitarbeiter das Ausschußsekretariat. Diesem gehören des weiteren die Verwaltungsangestellten Claudia Mühseler, Arno Peters und Renate Schiffer an sowie in der Zeit vom 13. Dezember 1993 bis 31. August 1994 in einem befristeten Arbeitsverhältnis der geprüfte Rechtskandidat Jacob Hösl. Darüber hinaus waren befristet insgesamt sechs studentische Aushilfskräfte mit der Hälfte der regelmäßigen Wochenarbeitszeit für Kopier- und sonstige Tätigkeiten eingesetzt.

1.3 Verlauf des Untersuchungsverfahrens

1.3.1 Beschlüsse und Absprachen zum Verfahren

Der Untersuchungsausschuß ist in seiner 2. Sitzung am 11. November 1993 übereingekommen, alle öffentlichen Sitzungen und nichtöffentlichen Beweiserhebungen stenographisch aufnehmen zu lassen und alle nichtöffentlichen Beratungen in einem durch das Sekretariat zu fertigenden Kurzprotokoll zu erfassen.

Dementsprechend wurde verfahren; dies gilt auch für die in öffentliche Sitzungen eingeschobenen oder diesen vorausgehenden bzw. sich anschließenden Beratungsabschnitte.

In derselben Sitzung hat der Ausschuß auf Vorschlag des Vorsitzenden zur Behandlung der Ausschußprotokolle festgelegt:

„1. Protokolle nichtöffentlicher Sitzungen erhalten die Mitglieder des Ausschusses und ihre Stellvertreter, die Leiterin des Sekretariates und ihre Stellvertreterin, die benannten Fraktionsmitarbeiterinnen und -mitarbeiter und die benannten Vertreter der Bundesregierung sowie des Bundesrates.

Dritte haben grundsätzlich kein Recht auf Einsichtnahme in Protokolle nichtöffentlicher Sitzungen und damit auch kein Recht auf Überlassung von Abschriften. Eine Ausnahme gilt für Behörden, denen der Untersuchungsausschuß Amtshilfe leistet.

2. Protokolle öffentlicher Sitzungen erhält über den unter Ziffer 1 genannten Personenkreis hinaus auf Antrag eine Behörde, der gegenüber der Untersuchungsausschuß Amtshilfe leistet.

Dritten, insbesondere vom Untersuchungsausschuß vernommenen Zeugen, kann Einsicht in die Protokolle gewährt und eine Abschrift zur Verfügung gestellt werden, wenn sie „ein berechtigtes Interesse" nachweisen (Abschnitt II der „Richtlinien für die Behandlung der Ausschußprotokolle" gemäß § 73 GO-BT vom 16. September 1985).

Von dieser Regelung können entsprechend den Richtlinien Ausnahmen zugelassen werden unter Berücksichtigung von folgendem Verfahren:

— Der Vorsitzende entscheidet über das Vorliegen des „berechtigten Interesses".

— Bejaht er dieses Interesse, wird Einblick in das Protokoll gewährt oder eine Abschrift erteilt, es sei denn es lägen Anhaltspunkte vor, daß der Ausschuß trotz des berechtigten Interesses das Einsichtsrecht verneinen würde. In diesem Fall ist eine Entscheidung des Ausschusses herbeizuführen."

Ebenfalls auf Vorschlag des Vorsitzenden verabredeten die Ausschußmitglieder am 11. November 1993, eingebrachte Beweisanträge erst in der auf ihre Einbringung folgenden Sitzung zu behandeln, um den Fraktionen Gelegenheit einer ausreichenden internen Vorberatung zu geben. Mit „Einbringen" ist das schriftliche Einreichen der Anträge im Ausschußsekretariat gemeint.

Nachdem die Präsidentin des Deutschen Bundestages, Prof. Dr. Rita Süssmuth, bereits in der konstituierenden Sitzung des Untersuchungsausschusses auf die Notwendigkeit zur Beachtung der Geheimschutzordnung des Deutschen Bundestages (GSO-BT) und § 353 b Abs. 2 des Strafgesetzbuches (StGB), der die Strafbarkeit der Verletzung von Geheimhaltungsvorschriften regelt, hingewiesen hatte, faßte der Ausschuß in seiner 2. Sitzung am 11. November 1993 folgenden Beschluß:

„1. Die Mitglieder des 3. Untersuchungsausschusses der 12. Wahlperiode sind zur Geheimhaltung derjenigen Angelegenheiten verpflichtet, die ihnen durch Übermittlung von amtlichen Stellen als VS-Vertraulich und höher eingestuften Unterlagen an den Ausschuß bekannt werden (§ 7 Abs. 1 Satz 1 GSO-BT in Verbindung mit § 3 Abs. 1 GSO-BT, § 353 b Abs. 2 Nr. 1 StGB).

2. Diese Geheimhaltungsverpflichtung erstreckt sich auch auf solche Angelegenheiten, die aufgrund von Unterlagen bekannt werden, die im Zusammenhang mit Unterlagen stehen, deren VS-Einstufung durch den Ausschuß selbst veranlaßt wird.

Die Geheimhaltungspflicht entfällt, wenn und insoweit die aktenführende Stelle bzw. der Ausschuß die Einstufung als VS-Vertraulich und höher aufhebt."

Zur Wahrung individueller Grundrechte, insbesondere des Persönlichkeitsrechts und der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse faßten die Mitglieder des 3. Untersuchungsausschusses in der 8. Sitzung am 13. Januar 1994 folgenden Beschluß:

„1. Der 3. Untersuchungsausschuß verpflichtet sich zur Einhaltung nachfolgender Regelungen zur Wahrung von Privat- und Geschäftsgeheimnissen.

Diese Regelungen gelten für die Ausschußmitglieder, die benannten Fraktionsmitarbeiter und die Mitarbeiter des Sekretariates.

2. Die in beigezogenen Beweismitteln enthaltenen personenbezogenen Daten sind unabhängig von der Art der Speicherung vom Untersuchungsausschuß als vertraulich zu behandeln.

Diese Daten sind, wenn sie in öffentlichen Be-

weisaufnahmen erörtert oder in Ausschußberichten veröffentlicht werden, zu anonymisieren.

3. Die mit dem Umgang von Beweismaterial beauftragten Fraktionsmitarbeiter sowie die Sekretariatsangehörigen werden auf das Datengeheimnis verpflichtet und auf die strafrechtliche Folge der unbefugten Weitergabe von Daten hingewiesen.

4. Der Ausschuß sichert das übermittelte Beweismaterial auf der Basis des vom Datenschutzbeauftragten entwickelten Schutzstufenkonzepts für in Akten gespeicherte personenbezogene Daten analog der Behandlung von Verschlußsachen VS-VERTRAULICH vor unberechtigtem Zugriff.

5. Für die Verarbeitung personenbezogener Daten in automatisierten Dateien sind die technischen und organisatorischen Maßnahmen gem. § 9 BDSG nebst Anlage zu treffen, die unter Beachtung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit erforderlich sind, um den Schutz personenbezogener Daten zu gewährleisten."

In der 6. Sitzung am 9. Dezember 1993 beschlossen die Mitglieder des Ausschusses, auf die Verlesung von Schriftstücken, die als Beweismittel dienen, sowie von Protokollen über Untersuchungshandlungen ersuchter Gerichte und Verwaltungsbehörden gemäß § 11 Abs. 2 der IPA-Regeln zu verzichten, wenn die Schriftstücke allen Ausschußmitgliedern zugänglich gemacht worden sind.

In der 42. Sitzung am 6. Juli 1994 hat der Untersuchungsausschuß folgenden Beschluß zur Rückgabe der Behördenakten und sonstigen Unterlagen, zur Regelung der Einsichtnahme in Protokolle, Akten und sonstige Unterlagen des Untersuchungsausschusses nach seiner Beendigung gefaßt:

„1. Protokolle öffentlicher Sitzungen können von jedem eingesehen werden, der ein berechtigtes Interesse geltend machen kann.

   Protokolle über die nichtöffentlichen Vernehmungen und über die Beratungssitzungen sind mit dem Vermerk „Nur für den Dienstgebrauch" versehen. Der Vermerk verliert seine Gültigkeit am 31. Dezember 2003. Danach kann Dritten, die ein berechtigtes Interesse geltend machen können, Einsicht gewährt werden.

2. Die Ausschußakten werden ebenfalls mit dem Vermerk „Nur für den Dienstgebrauch" versehen. Der Vermerk verliert seine Gültigkeit am 31. Dezember 2003. Danach kann Dritten, die ein berechtigtes Interesse geltend machen können, Einsicht gewährt werden.

   Dies gilt nicht für Gutachten, Stellungnahmen, sonstige Ausarbeitungen und von dritter Seite zur Verfügung gestellte Unterlagen, die nach ihrer Zweckbestimmung oder unter Berücksichtigung der Interessen des Einsenders auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden können.

3. Die Originale der zu Beweiszwecken beigezogenen Unterlagen Dritter werden an die herausgebenden Stellen zurückgegeben.

   Je eine Kopie dieser Unterlagen verbleibt bei den Akten des Untersuchungsausschusses. Die Kopien können, soweit sie nicht allgemein zugängliche Unterlagen wiedergeben, nur für Zwecke und auf Beschluß zuständiger parlamentarischer Gremien des Deutschen Bundestages eingesehen werden. Dritten soll die Einsichtnahme versagt werden.

   Vom Jahr 2015 an sollen die allgemeinen Vorschriften betreffend die Behandlung des Archivguts des Deutschen Bundestages Anwendung finden. Inwieweit dabei nach den Provenienzen der einzelnen Unterlagenbestände zu differenzieren ist und welche Vorschriften im einzelnen anzuwenden sind, richtet sich nach der dann bestehenden Rechtslage.

   Ausfertigungen VS-Vertraulich und höher eingestufter Unterlagen sind mit Auflösung des Untersuchungsausschusses der Geheimschutzstelle des Deutschen Bundestages zurückzugeben. Auf ihre Behandlung ist die Geheimschutzordnung des Deutschen Bundestages anzuwenden.

4. Kopien der unter 3. Abs. 1 bis 3 genannten Unterlagen, die sich im Besitze der Ausschußmitglieder, der Mitarbeiter der Fraktionen und Gruppen im Untersuchungsausschuß befinden, und nicht allgemein zugängliche Unterlagen wiedergeben, sind an das Sekretariat zurückzugeben und dort zu vernichten."

1.3.2 Beweisaufnahme und ihre Vorbereitung

Zur Vorbereitung der Beweisaufnahme hat der Untersuchungsausschuß insgesamt 68 Beweisbeschlüsse gefaßt. Davon wurden die ersten in der 3. Sitzung am 25. November 1993 und der letzte in der 42. Sitzung am 6. Juli 1994, in der zugleich förmlich das Ende der Beweiserhebung durch den Untersuchungsausschuß festgestellt wurde, jeweils einstimmig verabschiedet.

Eine Zusammenstellung der Beweisbeschlüsse befindet sich unter 4.2.5.

Der Beweisbeschluß 12-7 wurde gefaßt, um zunächst im Wege einer schriftlichen Auskunft von den ehemaligen Bundesgesundheitsministern seit Antje Huber eine Stellungnahme zur Vorbereitung ihrer Zeugeneinvernahme zu erbitten.

Darüber hinaus zog der Untersuchungsausschuß einen Petitionsvorgang (vgl. Zwischenbericht BT-Drucksache 12/6700, Teil III) und — mit Einverständnis der Witwen — die persönlichen Akten von zwei in der ersten Hälfte der 80er Jahre verstorbenen Blutern bei, bei denen der Verdacht besteht, daß sie HIV-infiziert waren und an den Folgen von AIDS verstorben sind. Ohne daß es eines Beiziehungsbeschlusses bedurfte, erhielt der Untersuchungsausschuß in großem Umfang Materialien, die vorrangig das Ergebnis journalistischer Recherchen sind und insbesondere Einschätzungen aus den USA zur AIDS-Gefahr und wie auf diese zu reagieren ist beinhalten.

Vor Beginn der Beweiserhebung hat der Untersuchungsausschuß eine informatorische Befragung der

Journalisten Egmont R. Koch und Dr. Irene Meichsner, der Autoren des Buches „Böses Blut — Die Geschichte eines Medizin-Skandals", sowie Herbert Stelz und des Herausgebers des „arzneimittel-telegramm", Dr. Ulrich Moebius, durchgeführt.

Am 1. Dezember 1993 hat er sich der vom Ausschuß für Gesundheit vorbereiteten nichtöffentlichen Anhörung von Sachverständigen zu „HIV-Infektion durch Blutprodukte" angeschlossen und diese als gemeinsame Sitzung durchgeführt.

1.3.3 Beweiserhebung durch Beiziehung von Akten und sonstigen Unterlagen sowie Einholung von Gutachten und schriftlichen Auskünften

Von den 68 gefaßten Beweisbeschlüssen zielten 23 auf die Vorlage von Unterlagen, 24 auf die Einholung von Gutachten und schriftlichen Auskünften und 9 sowohl auf die Vorlage von Unterlagen als auch die Erteilung von Auskünften ab. Der Gesamtbestand der Dokumente umfaßt 353 Akten sog. umfangreichen Beweismaterials (Stand: 14. Oktober 1994), die in einem kopierten Satz allen Ausschußmitgliedern, den benannten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Fraktionen und der Gruppe sowie den beauftragten Vertretern der Bundesregierung und des Bundesrates in einem besonderen Aktenleseraum zugänglich gemacht wurden, und über 500 Dokumente, die in Kopie dem vorgenannten Personenkreis zugeleitet wurden.

1.3.3.1 Beweisbeschluß 12-5

Die Firma Biotest Pharma GmbH erklärte sich zunächst aufgrund der an sie mit Beweisbeschluß 12-5 u. a. ergangenen Aufforderung, den gesamten Schriftwechsel mit den mit Produkten aus der Produktionscharge 1601089 belieferten Plasmahändlern zuzuleiten, aus dem Zeitpunkt sowie (kodierte) Namen der nachträglich serokonvertierten Spender ersichtlich werden, zur Vorlage eines Ordners nicht bereit. Das Unternehmen teilte mit, der Ordner Nr. 5 enthalte unverschlüsselte oder mangelhaft kodierte Patientendaten und sei deshalb Rechtsanwalt Prof. Dr. Rainer Hamm, Frankfurt a. M., mit dem ausdrücklichen Auftrag übergeben worden, die Bedingungen über die Einsichtnahme zu regeln, unter denen das rechtlich gebotene Maß an Geheimhaltung der Patientendaten gewahrt werden kann. Des weiteren wurde darauf hingewiesen, daß die Firma alle in den Ordnern Nr. 3 und 4 enthaltenen firmenbezogenen Unterlagen, aus denen sich der Kundenstamm ergibt, als Betriebsgeheimnis ansieht und diese weder öffentlich diskutiert noch an Unbeteiligte übergeben werden dürfen.

Nachdem der Untersuchungsausschuß in seiner 8. Sitzung am 13. Januar 1994 den Beschluß über Regelungen zur Wahrung individueller Grundrechte, insbesondere des Persönlichkeitsrechts und der Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gefaßt hatte, leitete der Bevollmächtigte der Firma Biotest Pharma GmbH den Ordner Nr. 5 mit den Patientendaten dem Untersuchungsausschuß zu.

1.3.3.2 Beweisbeschluß 12-41

Mit Beweisbeschluß 12-41 waren 41 pharmazeutische Hersteller aufgefordert worden, schriftlich Auskünfte u. a. zu den Bezugsquellen des von ihnen verarbeiteten Plasmas, den Methoden und Verfahren zum Ausschluß von Risikospendern, der Durchführung von sog. look back-Meldungen und Rückrufen, zur Risiko-Einschätzung ihrer Forschungsabteilungen zu erteilen und anonymisierte Spenderlisten sowie die Packungsbeilagen und Kennzeichnungen der 1980 bis 1986 in der Bundesrepublik Deutschland in den Verkehr gebrachten Blutzubereitungen einschließlich Chargenbezeichnung vorzulegen.

Die Firmen Alpha Therapeutic GmbH, Intersero GmbH und Institut Mérieux GmbH sowie die anwaltlich vertretenen Unternehmen Armour Pharma GmbH, Baxter Deutschland GmbH, Behringwerke AG, Biotest Pharma GmbH, Immuno GmbH und Troponwerke GmbH & Co. KG haben unter Hinweis auf verfassungsrechtliche Bedenken gegen die Erweiterung des Untersuchungsauftrages auch auf die Prüfung der Verantwortlichkeiten der pharmazeutischen Hersteller die Erfüllung des Beweisbeschlusses verweigert. Teilweise stützten sie sich auf praktische Gründe, und im übrigen lehnten sie eine Mitwirkung durch vorsorgliche Geltendmachung des Rechtes auf Verweigerung von Aussagen, die in einem Zivil- oder Strafverfahren gegen sie verwendet werden können, ab.

Die Unternehmen haben die Vorlegung in ihrem Gewahrsam befindlicher Unterlagen zu Unrecht verweigert. Gemäß § 95 Abs. 1 in Verbindung mit § 94 Abs. 1 StPO ist derjenige, der einen Gegenstand mit möglicher Beweisbedeutung in seinem Gewahrsam hat, verpflichetet, ihn auf Erfordern des Untersuchungsausschusses vorzulegen (OVG Münster NVwZ 1987, 608 f.). Die geforderten Auskunftsmaterialien dürfen auf „Gegenständen" (Listen, Aktenvermerke, Schreiben, schriftliche Unterlagen usw.) festgehalten sein.

1.3.3.2.1 Ziel und Zweck

Der Beweisbeschluß 12-41 diente dazu, von Vertretern der pharmazeutischen Industrie abgegebene Stellungnahmen anläßlich der Sachanhörung im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens des BGA (vgl. hierzu unter 2.4.2.4.2) auf ihren Wahrheitsgehalt zu überprüfen. Dabei kommt der Aufklärung des Sachverhaltes durch Untersuchungsausschüsse keine geringere Bedeutung zu als der Tatsachenermittlung im Strafverfahren (vgl. BVerfGE 67, 100/146). In den Stellungnahmen wurde nämlich erklärt, die Hersteller hätten ihre Plasmagewinnung „aus den Hochburgen der AIDS-Erkrankungen" in den USA zurückgezogen, Plasmen würden ausschließlich von „FDA-lizensierten" Zentren bezogen, und es existiere in den USA ein Informationssystem mit jährlich wiederholten Untersuchungen, um Risi-

kospender auszuschließen. Über Spenderlisten und Spendernummern könne jedes US-Plasma bis zum Spender zurückverfolgt werden.

Arzneimittel durften nur mit der vorgeschriebenen Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden, die u. a. Angaben über die Nebenwirkungen enthalten muß (§ 11 Abs. 1 und 2 AMG 76). Die Bundesoberbehörde konnte vom pharmazeutischen Unternehmer die Vorlage von Mustern verlangen (§ 22 Abs. 7 Satz 2 AMG 76).

Adressat arzneimittelrechtlicher Auskunfts- und Anzeigepflichten (§§ 29 Abs. 1, 21 Abs. 3 Satz 1, 63 Satz 2 AMG) ist der für das Inverkehrbringen verantwortliche pharmazeutische Unternehmer (§ 9 AMG 76). Die vollständige und wahrheitsgemäße Information über alle in- und ausländischen Verdachtsfälle und ihre wissenschaftliche Bewertung durch ihre Forschungsabteilungen ist die zentrale Mitwirkungspflicht (§ 26 Abs. 2 VwVfG) der beteiligten Unternehmen im Stufenplanverfahren. Ohne die Prinzipien der Unverzüglichkeit, der Offenheit und der vollständigen gegenseitigen Information ließen sich fundierte Erkenntnisse der Bundesoberbehörde nicht gewinnen.

Über die Rechtsvorschriften des AMG hinaus sind diese Mitwirkungspflichten wesentliche Elemente der Pharmaethik (vgl. Wagner (Hrsg.), in: Arzneimittel und Verantwortung, Berlin/Heidelberg/New York 1993, S. 18 und 302).

1.3.3.2.2 Wahrung von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen

„Firmeninterne Informationen und Geschäftsgeheimnisse" der Unternehmen sind durch den vom Untersuchungsausschuß in der Sitzung vom 13. Januar 1994 gefaßten Beschluß (vgl. oben 1.3.1) in erforderlicher und ausreichender Weise geschützt, soweit sie arzneimittelrechtlich beachtliche „Privat- und Geschäftsgeheimnisse" oder „personenbezogene Daten" darstellen. Darüber hinaus bestehen weder Pflichten zur Geheimhaltung noch Verbote zur Verwertung beigezogener Akten oder Schriftstükke.

Betriebsgeheimnisse sind Tatsachen, die die technische Seite des Unternehmens betreffen, wie z. B. Produktionsmethoden und Verfahrensabläufe, Patentanmeldungen und sonstige Entwicklungs- und Forschungsprojekte. Der Begriff des Geschäftsgeheimnisses umfaßt Geheimnisse der kaufmännischen Bereiche, wie z. B. Kalkulationsunterlagen, Marktstrategien, Ertragslage, Geschäftsbücher, Kreditwürdigkeit sowie Kundenlisten (vgl. Kopp VwVfG 5. Aufl. 1991 — § 30 RdNr. 5; Stelkens/Bonk/Sachs VwVfG 4. Aufl. 1993 — § 30 RdNr. 10; Obermayer/ Ehlers/Link VwVfG 2. Aufl. 1990 — § 30 RdNr. 28). Sie sind in erster Linie im Interesse der Wettbewerbsfähigkeit geschützt (vgl. Richter, a. a. O., S. 78 ff.).

Das in § 30 VwVfG enthaltene „Verwaltungsgeheimnis" schützt Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse nur vor „unbefugter" Offenbarung. Tatsachen, die die Unbedenklichkeit von zum Gebrauch an Menschen bestimmten Arzneimitteln betreffen, sind ihrer Natur nach keine Angelegenheiten, „die andere" als das Unternehmen „nichts angehen" (zu diesem Erfordernis vgl. Kopp a. a. O. RdNr. 1; Obermayer a. a. O. RdNr. 23). Es gehört im Gegenteil zu den unabdingbaren Aufgaben der pharmazeutischen Unternehmen, alle notwendigen und geeigneten Informationen über Bedeutung und Eigenschaften von Arzneimitteln in angemessener Form auch an die Verbraucher zu vermitteln — und zwar auch über die Grenzen und die Gefahren ihrer Anwendung unter Berücksichtigung der neuesten Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft (BGHZ 106, 273/ 280). Im Umgang mit Vertretern des Gesundheitswesens, der Heilberufe und der Öffentlichkeit ist ein pharmazeutisches Unternehmen zu völliger Offenheit und unbedingt wahrheitsmäßiger Vermittlung der erforderlichen Informationen verpflichtet (IFPMA — Marketingkodex — „Verpflichtungen"). Kommt es zu einem Stufenplanverfahren, so verdichtet sich diese Pflicht zum vollständigen Informationsaustausch aller möglicherweise risikorelevanten Tatsachen in „fachöffentlicher" (BGA-Pressedienst 16/1988 vom 6. Juni 1988) Sitzung. Die hieran vereinzelt geübte Kritik ist unberechtigt. Die Abwendung von auf Arzneimittelrisiken beschriebenen Gesundheitsgefahren erfordert eine öffentliche Diskussion, von der lediglich Umsatzfragen sowie Herstellungs- und Analyseverfahren als Betriebsgeheimnisse ausgenommen sind (VG Berlin, Urteil vom 14. Juni 1982, VG 14 A 100/82, mit zutreffendem Hinweis auf Art. 14 Abs. 2 GG). Gegenüber den Belangen der Arzneimittelsicherheit sind nur solche Interessen der pharmazeutischen Unternehmer von § 30 VwVfG geschützt, deren Offenbarung zur Erkenntnis von Arzneimittelrisiken nichts beitragen kann. Selbst Kalkulationsunterlagen wären nicht geschützt, soweit sie anzeigten, daß wirtschaftliche Erwägungen den Belangen der Produktsicherheit übergeordnet werden.

Nach Maßgabe dieser vom pharmazeutischen Unternehmen geschuldeten umfassenden Offenlegung ist nicht ersichtlich, inwiefern der Untersuchungsausschuß die bei anderen Behörden befindlichen und von ihm angeforderten Akten als vertraulich zu behandeln und sich — wie pharmazeutische Unternehmen vortragen — „bei der Auswertung von Akten eines Richters zu bedienen" hätte, „der im einzelnen prüft, ob und in welcher Weise bestimmte Beweismaterialien überhaupt dem Untersuchungsausschuß zugänglich gemacht werden dürfen"! Weder haben die Bundesregierung noch andere Stellen in zutreffender Erkenntnis der Rechtslage dem Untersuchungsausschuß gegenüber derartige Vorbehalte angebracht, noch wären sie von Verfassungs wegen begründet. Zur Kontrolle des Untersuchungsausschusses steht uneingeschränkt alles, was Rückschlüsse auf gesundheitsschädliche Wirkungen seinerzeit in Verkehr gebrachter Arzneimittel und ihre — auch und gerade „unternehmensinterne" — Risikobewertung vermitteln kann. Ein Rückhalt „interner" Erkenntnisse zöge die Integrität der Daten der pharmazeutischen Industrie in Zweifel und stellte damit den gesamten Regulierungsprozeß des Arneimittelgesetzes in Frage.

Vorfälle, wie in einem Schreiben des Pharmapool an das Bundeskartellamt (BKartA) vom 8. Mai 1984 berichtet, sind nicht vertretbar:

„Ende 1983 wurde bekannt, daß ein ehemaliger Angestellter des Herstellers mit einem anonymen Brief Originalunterlagen über dem Hersteller bekannte schädliche Nebenwirkungen übersandt hat. Daraus soll sich ergeben haben, daß (weltweit) statt 200 bis 300 Todesfälle mindestens 1182 Todesfälle durch die Mittel eingetreten sind". (!)

1.3.3.2.3 Verwertung ausländischer Schriftstücke

Auch an der Verwertung — in regelmäßig anonymisierter Form — ihm aus anderen Verfahren oder auf sonstige Weise zur Kenntnis gelangter ausländischer Schriftstücke sieht sich der Ausschuß nicht gehindert, sofern

- er sich von ihrer Authentizität überzeugen (§ 261 StPO) und
- ihr Inhalt für den Untersuchungsgegenstand und für die Wahrheit (§ 244 Abs. 2 StPO) relevant sein kann (z. B. für die Einschleppung infektiöser Agenzien in importierten Blutzubereitungen, die Risikobewertungen ausländischer Hersteller mit inländischen Vertriebsunternehmen, § 72 a AMG, sowie der Arzneimittelbehörden anderer Länder, mit denen das BGA zusammenwirkt, § 62 Satz 2 AMG).

Auch insoweit gilt, daß der Importeur und Vertriebshändler im Ausland hergestellter Arzeimittel als „pharmazeutischer Unternehmer" (§ 4 Abs. 14, 17 und 18 AMG) zu eigener Überprüfung, Offenbarung risikorelevanter Tatsachen sowie zur unbeschränkten Auskunft (vgl. z. B. § 64 Abs. 4 Nrn. 2 und 3 AMG) verpflichtet ist, ohne daß Grundrechte aus Art. 14 GG (Recht am eingerichteten und ausgeübten Gewerbebetrieb) und aus Art. 2 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 GG (allgemeines Persönlichkeitsrecht) einer Einsichtnahme in ihn betreffende, im Zusammenhang mit der Arzneimittelsicherheit stehende Akten entgegenstehen könnten.

Umstände und Gegenstände

- welche die pharmazeutische Industrie auf fachöffentlicher Stufenplansitzung, Gefahrenstufe II, selbst als Tatsachen unter Behauptung gestellt hat,
- die den Kern ihrer „Verpflichtung ... zu völliger Offenheit im Umgang ... mit der Öffentlichkeit" (IFPMA-Marketingkodex) ausmachen,
- deren potentielle Beweiserheblichkeit im Gesamten von vornherein feststeht, und
- die ihrer Natur nach keine „Betriebsinterna" sein können, die „andere nichts angehen",

konnten nach alledem gegenüber dem Gewicht des Untersuchungszwecks ein verfassungsrechtlich schützenswertes Recht zur Verweigerung gegenüber dem Vorlageverlangen des Untersuchungsausschusses (Beweisbeschluß 12-41) nicht begründen. Soweit die pharmazeutischen Unternehmen über Beweisgegenstände dieser Art (Listen, Schriftstücke, Vermerke usw.) nicht verfügen, stand ihnen frei, sich schriftlich zu äußern (zur Aufforderung zur schriftlichen Stellungnahme vgl. Richter a. a. O. S. 142 f.), solange der Untersuchungsauschuß nicht zu Gebote stehende strafprozessuale Zwangsmittel in Anwendung brachte.

Zur verfassungsrechtlichen Legitimation der Erweiterung des Untersuchungsauftrages wird auf die Ausführungen unter 1.6.2 verwiesen.

Der Untersuchungsausschuß hat den sich verweigernden Firmen mit Schreiben des Vorsitzenden vom 20. Juni 1994 gegenüber deutlich gemacht, daß die zum Teil unter Berufung auf die Bundesministerin der Justiz vorgetragenen Bedenken von dieser nicht geteilt und vom Untersuchungsausschuß ausdrücklich zurückgewiesen werden.

Nur außerordentliche zeitliche Bedrängnisse haben ihn gehindert, seine Befugnisse nach Art. 44 Abs. 2 GG auf Herausgabe, Durchsuchung und Beschlagnahme zur Verschaffung von Beweismitteln über die (Virus-) Sicherheit von Blut und Blutprodukten, die Risikobewertungen der pharmazeutischen Unternehmen und ihre arzneimittel- und produzentenrechtlichen Verantwortlichkeiten im Untersuchungszeitraum durchzusetzen. In Kenntnis der Dauer der vom 3. Untersuchungsausschuß der 10. Wahlperiode initiierten Beschlagnahmeverfahren gegen die Neue Heimat und der Einvernahme der Firmenverantwortlichen als Zeugen haben die Ausschußmitglieder davon Abstand genommen.

1.3.3.3 Beweisbeschluß 12-45

Mit Beweisbeschluß 12-45 hatte der Untersuchungsausschuß zu Stand und Entwicklung der Virus-Inaktivierungstechniken von Blutpräparaten, insbesondere zum Verfahren Faktor VIII-"Pasteurisierung Behring HS", in den Jahren 1980 bis 1984 ein schriftliches Sachverständigengutachten eingeholt. Trotz weiterer präziser Vorgaben legte der Sachverständige, Prof. Dr. Heiner Trobisch, erst nach Setzen einer Nachfrist ein Gutachten vor, das der Untersuchungsausschuß wegen gravierender Bedenken aufgrund oberflächlicher Ausarbeitung bzw. Ausführung zu den das Beweisthema erfassenden Bereichen und aufgrund vom Gutachter — auf Nachfrage — eingeräumter Widersprüche nicht akzeptierte.

1.3.3.4 Beweisbeschluß 12-56

Schließlich wurden die bei der Staatsanwaltschaft Bonn geführten Strafakten — KLs 40 Js 1579/82 —, die der Untersuchungsausschuß mit Beweisbeschluß 12-56 angefordert hatte, vom Justizminister des Landes Nordrhein-Westfalen der Präsidentin des Deutschen Bundestages mit dem Hinweis zugeleitet, daß sich die übersandten Unterlagen auch auf einen dem Steuergeheimnis unterliegenden Sachverhalt beziehen, so daß der Vorgang als „VS-Vertraulich" eingestuft wurde. Die Ausschußmitglieder wurden daher

lediglich über den Eingang der Beweismaterialien unterrichtet, die in der Geheimschutzstelle des Deutschen Bundestages hinterlegt wurden und dort eingesehen werden konnten.

1.3.4 Beweiserhebung durch Vernehmung bzw. Anhörung von Zeugen, Sachverständigen und Anhörpersonen

Der Untersuchungsausschuß hat in der Zeit vom 16. Februar bis zum 29. Juni 1994 insgesamt 56 Zeugen vernommen sowie 7 Sachverständige und 4 Anhörpersonen gehört.

Die Vernehmungen und Anhörungen dauerten insgesamt 113 Stunden. Soweit sie stenographisch aufgenommen wurden, sind sie auf 3382 Seiten Protokollniederschriften festgehalten. Die Vernehmungen haben ausnahmslos in Bonn stattgefunden.

Die Beweiserhebung ist grundsätzlich öffentlich erfolgt. Lediglich die Vernehmung der Personen, die selbst HIV-infiziert oder bereits an AIDS erkrankt sind oder einen Angehörigen haben, auf den dies zutrifft, erfolgte gemäß § 171 b GVG unter Ausschluß der Öffentlichkeit. Zum Schutze ihrer Persönlichkeitsrechte wird in anonymisierter Form auf die bei ihrer Vernehmung gewonnenen Erkenntnisse eingegangen. Ähnliches gilt für die Vernehmung eines als Zeugen geladenen US-amerikanischen Rechtsanwalts, der zum Zwecke des Authentizitätsnachweises von Unterlagen und zur Einschätzung der Erfolgsaussichten gerichtlicher Verfahren von US-amerikanischen Betroffenen befragt wurde.
Die öffentlichen und nichtöffentlichen Sitzungen zum Zwecke der Beweiserhebung wurden stenographisch aufgenommen.

Der Untersuchungsausschuß hat keinen der von ihm vernommenen Zeugen und Sachverständigen vereidigt, obwohl er dies für rechtlich zulässig erachtet und der Ausschußvorsitzende die zu Vernehmenden immer entsprechend belehrt hat.

Allen Zeugen und Sachverständigen ist die Möglichkeit eröffnet worden, binnen zwei Wochen nach Erhalt der Vernehmungsprotokolle ihre Aussage zu ergänzen oder zu korrigieren. Der Untersuchungsausschuß hat die Vernehmungen vor Ablauf dieser Frist deshalb auch nicht für abgeschlossen erklärt.

Folgende Zeugen und Sachverständigen haben ihre Aussagen vor dem Untersuchungsausschuß im Beistand eines Rechtsanwaltes, dem kein eigenes Rede- und Antragsrecht gewährt wurde, gemacht.

Zeuge	Anwalt	Sitzung/Datum
Eibl, Dr. Johann	RA Dr. Rückel, Christoph	25./29. 04. 1994
Fischer, Dr. Jürgen	RA Prof. Dr. Salditt, Franz	26./04. 05. 1994
Lipinski, Dr. Christian	RA Dr. Schiffer, Matthias	22./22. 04. 1994
Quast, Dr. Ute	RA Prof. Dr. Salditt, Franz	29./11. 05. 1994
Rübsamen-Waigmann, Prof. Dr. Helga	RA Feigen, Hanns W.	41./29. 06. 1994
Schimpf, Prof. Dr. Klaus	RA Dr. Schiffer, Matthias	25./29. 04. 1994
Schuster, Dr. Jürgen	RA Dr. Rückel, Christoph	29./11. 05. 1994
Vogel, Prof. Dr. Hans-Rüdiger	Prof. Dr. Kohlmann, Günter	36./09. 06. 1994

Der Zeuge Dr. Bernd-Justus Greif hat ein ärztliches Attest vorgelegt, daß er krankheitsbedingt nicht zur Vernehmung erscheinen kann. Daraufhin haben die Ausschußmitglieder am 20. Mai 1994 auf seine Befragung zu Beweisbeschluß 12-23 verzichtet.

Der Zeuge Karl-Hermann Schulte-Hillen ist, um seine Aussage vor dem Untersuchungsausschuß zu ermöglichen, von der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. und der Deutschen Hämophilieberatung von seiner Schweigepflicht als Rechtsanwalt entbunden worden.

Nachstehend genannte Zeugen legten für ihre Aussagen eine Aussagegenehmigung vor. In den Fällen der Vernehmung der ehemaligen Bundesminister und des derzeitigen Amtsinhabers wurde diese inhaltlich insoweit beschränkt, daß Angaben über die Willensbildung der Regierung durch Erörterung im Kabinett oder ressortübergreifende und -interne Abstimmungsprozesse zur Vorbereitung von Kabinetts- und Ressortentscheidungen, sog. Kernbereich exekutiver Eigenverantwortung (vgl. BVerfGE 67, 100, 139), von der Genehmigung nicht umfaßt waren.

Zeuge	Aussagegenehmigung erteilende Stelle	Sitzung/Datum
Alt, Hans Hermann	Stauferklinik Schwäbisch Gmünd	28./10. 05. 1994
Beckmann, Prof. Dr. Jürgen	Bundesgesundheitsamt	29./11. 05. 1994
Brackmann, Dr. Hans-Hermann	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität	27./05. 05. 1994
Egli, Prof. Dr. Hans	Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen	22./22. 04. 1994 27./05. 05. 1994
Focke, Dr. Katharina	Bundeskanzleramt	37./16. 06. 1994
Geißler, Dr. Heiner	Bundeskanzleramt	37./16. 06. 1994

Zeuge	Aussagegenehmigung erteilende Stelle	Sitzung/Datum
Göing, Prof. Dr. Helmut	Bundesministerium für Gesundheit	25./29. 04. 1994
Grase, Prof. Dr. Roger	Bundesgesundheitsamt	25./29. 04. 1994
Großklaus, Prof. Dr. Dieter	Bundesministerium für Gesundheit	29./11. 05. 1994
Hildebrandt, Prof. Dr. Alfred G.	Bundesgesundheitsamt	29./11. 05. 1994
Huber, Antje	Bundeskanzleramt	37./16. 06. 1994
Koch, Prof. Dr. Meinrad	Bundesgesundheitsamt	22./22. 04. 1994 26./04. 05. 1994
Kurth, Prof. Dr. Reinhard	Bundesministerium für Gesundheit	24./28. 04. 1994
Kreutz, Prof. Dr. Gottfried	Bundesgesundheitsamt	29./11. 05. 1994
L'age-Stehr, Prof. Dr. Johanna	Bundesgesundheitsamt	22./22. 04. 1994 26./04. 05. 1994 28./10. 05. 1994
Redenbacher, Dr. Martin	Stauferklinik Schwäbisch Gmünd	28./10. 05. 1994
Schimpf, Prof. Dr. Klaus	Stiftung Rehabilitation Heidelberg	25./29. 04. 1994
Schramm, Prof. Dr. Wolfgang	Bayerisches Staatsministerium für Unterricht, Kultus, Wissenschaft und Kunst	25./29. 04. 1994
Seehofer, Horst	Bundeskanzleramt	24./28. 04. 1994 37./16. 06. 1994
Steinbach, Prof. Dr. Manfred	Bundesministerium für Gesundheit	27./05. 05. 1994 29./11. 05. 1994
Süssmuth, Prof. Dr. Rita	Bundeskanzleramt	37./16. 06. 1994
Thomssen, Prof. Dr. Reiner	Georg-August-Universität Göttingen	26./04. 05. 1994
Überla, Prof. Dr. Karl	Bundesministerium für Gesundheit	26./04. 05. 1994 27./05. 05. 1994
Weise, Prof. Dr. Wilhelm	Bundesgesundheitsamt	25./29. 04. 1994 27./05. 05. 1994 29./11. 05. 1994
Wolff, Prof. Dr. Uwe	Bundesgesundheitsamt	26./04. 05. 1994

1.4 Einholung eines Rechtsgutachtens über die Verantwortlichkeiten der am „Instanzenweg Blut" Beteiligten

Der Untersuchungsausschuß hat in seiner 6. Sitzung am 9. Dezember 1993 beschlossen, ein Sachverständigengutachten in Auftrag zu geben zur Frage der Verantwortlichkeiten der am „Instanzenweg Blut" Beteiligten. Der Vergabe dieses Rechtsgutachtens an Prof. Dr. Dieter Hart, Universität Bremen, Fachbereich 6: Rechtswissenschaft, hat die Präsidentin des Deutschen Bundestages, Prof. Dr. Rita Süssmuth, am 20. Januar 1994 zugestimmt. Ihm lag folgender Auftrag zugrunde:

„I.

1. Welche konkreten Verantwortlichkeiten (Beobachtungs-, Aufzeichnungs-, Prüf-, Kontroll-, Berichts-, Aufklärungs-, Warnungs- und Anordnungspflichten)

   von der Spenderauswahl bis zum Widerruf der Zulassung und/oder Rückruf von Arzneimitteln

   obliegen

   zum Schutz des Lebens und der Gesundheit der Menschen (Patienten)

2. a. — den Arzneimittelherstellern (Einrichtungen, die „Blutzubereitungen" herstellen, einführen oder in den Verkehr bringen) sowohl in ihrer Eigenschaft als Produzent als auch zur Kontrolle von Vorlieferanten und/oder ausgelagerten Produktionsteilschritten

   — den Blutspendediensten

   — den Ärzten (und Krankenhäusern), die Blutzubereitungen am Patienten anwenden,

   — dem Bundesgesundheitsamt, seinen Instituten sowie anderen Einrichtungen unter der Fach- und/oder Rechtsaufsicht des BMG

   — dem Bundesministerium für Gesundheit

   — den Gesundheitsbehörden der Länder (Ministerien und nachgeordneten Behörden)

3. nach dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln („Blutzubereitungen")

4. — zur Beobachtung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (welcher Beobachtungshorizont)

   — zur Abwehr von (wahrscheinlich) letalen Arzneimittelrisiken

5. — unter welchen tatsächlichen („Stufen der Gefahr") und

   — von wem nach welchen Kriterien („Begriff der Gefahr") festzustellenden Voraussetzungen („begründeter Verdacht")

6. — nach dem Arzneimittelgesetz 1976 und den auf seiner Grundlage und zu seinem Vollzug erlassenen Rechts- und Verwaltungsvorschriften,

   — nach Landesrecht (Gesundheitswesen),

   — nach den Regeln der (deliktischen) Produzentenpflichten und der ärztlichen Kunst,

   — nach anderen Richtlinien und Regeln (z. B. Alarmpläne, BPI-Empfehlungen usw.),

   — nach den Regeln der Rechts- und/oder Fachaufsicht über Behörden.

Zugrundezulegen ist das Recht der Arzneimittelsicherheit nach dem Stande vom 1. Oktober 1980 mit seitherigen Änderungen bis zum 4. AMG-ÄndG — unter darstellender Berücksichtigung der für Blutzubereitungen geltenden speziellen Vorschriften und in Betracht gefestigter Rechtsprechung insbesondere zum Schlüsselbegriff des „bedenklichen" Arzneimittels im Sinne des § 5 Abs. 2 AMG für den Fall wahrscheinlicher bzw. höchstwahrscheinlich letaler „Nebenwirkungen".

II.

Gegenstand der Expertise ist des weiteren,

1. ob im Berichtszeitraum (seit Inkrafttreten AMG 1976)

   — amtliche Berichte über Erfahrungen mit dem AMG

   — Berichte des Bundesrechnungshofes

   — Abhandlungen der wissenschaftlichen Fachliteratur

   — in einschlägiger Judikatur (insbes. VG und OVG Berlin) enthaltene Feststellungen

   — sonstige Schilderungen und Evaluierungsberichte

2. Lücken und/oder Schwachstellen im System der Arzneimittelsicherheit beschrieben haben,

3. die nach Erfahrungssätzen der Wissensgebiete der Sachverständigen bzw. nach allgemeinen Erfahrungstatsachen als relevant zu bewerten sind.

4. Ebenso sollte (soweit möglich) das Gutachten — unter dem Blickwinkel Risikoabwehr — Aufschlüsse vermitteln, z. B.

   — aus welchen erkennbaren Gründen „Blutzubereitungen" vom Gesetz anders als Sera und Impfstoffe eingestuft worden sind,

   — ob sog. Industrieplasmen Arzneimittel im Sinne des Gesetzes sind (andernfalls, welchen Vorschriften die Hersteller unterliegen),

   — zum Spannungsverhältnis von Änderungsanzeige und Neuzulassung,

   — ob der durch Hinzuziehung betroffener Hersteller (einschl. mitgebrachter Sachverständiger) auch noch zur sog. Sondersitzung auf „Gefahrenstufe II" bewirkte „Interessentenschutz" (vgl. BT-Drucksache 7/5091, S. 16, re. Sp.) geeignet sein konnte, erforderliche Sicherheitsentscheidungen u. U. zu hemmen (vgl. Lewandowski, Deutsche Apotheker Zeitung, 1980, S. 1368/1370 f.),

   — ob das Bundesgesundheitsamt nach personell-fachlicher Kapazität, Organisationsstruktur und inneren Verwaltungsabläufen aufgabenadäquat ausgestattet war."

Das Gutachten ist als Anhang unter 5.2 beigefügt; seine wesentlichen Ergebnisse sind in Teil 2 dargestellt bzw. eingearbeitet.

Der Sachverständige, Prof. Dr. Dieter Hart, hat das Rechtsgutachten fristgerecht vorgelegt und es mündlich in der 20. Sitzung am 15. April 1994 erläutert.

1.5 Zwischenbericht

1.5.1 Beratungen bis zur Vorlage des Zwischenberichts am 28. Januar 1994

In der 1. Beratungssitzung am 11. November 1993 verständigten sich die Mitglieder des Untersuchungsausschusses anhand des Untersuchungsauftrages über die Struktur der Arbeit. Da die Überlegungen des Ausschusses zu den Themenbereichen „Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten" (Ziffer I 4 des Einsetzungsbeschlusses) und zum finanziellen Ausgleich für die unmittelbar und mittelbar infizierten Personen sowie ihre Angehörigen unabhängig von einer Rechtspflicht (Ziffer I 3.3 des Einsetzungsbeschlusses) noch in dieser Wahlperiode Maßnahmen des Gesetzgebers nach sich ziehen sollten, wurde einstimmig beschlossen, wegen der Dringlichkeit deren Behandlung vorrangig in Angriff zu nehmen.

In der 5. Sitzung am 2. Dezember 1993 erzielten die Ausschußmitglieder Einvernehmen über „Grundüberlegungen zur Verbesserung der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten" (vgl. BT-Drucksache 12/6700, Teil II.1), die an 75 Personen und Institutionen versandt wurden. Die Auswertung der daraufhin eingegangenen Stellungnahmen führte in der 10. Sitzung am 26. Januar 1994 zur Verabschiedung nachfolgend abgedruckter Empfehlungen:

„Oberstes Ziel für die Verbesserung der Sicherheit bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Blut und Blutprodukten ist der größtmögliche Schutz vor der Übertragung von Infektionen durch bekannte oder neue Erreger im Biomaterial Blut.

Zur Erreichung dieses Zieles hält der 3. Untersuchungsausschuß die Umsetzung der folgenden Maßnahmen für erforderlich:

a) Entsprechend dem Gedanken der Konzentration und Kodifikation sollen alle Vorschriften, die sich mit der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten befassen, besser noch alle Regelungen betreffend die Reinheit, d. h. die Virussicherheit, aller biologischen Produkte in einem Spezialgesetz, hilfsweise in einem eigenen Abschnitt des AMG, zusammengefaßt werden.

b) Um aber bereits kurzfristig eine Verbesserung der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten zu erreichen, sind im Rahmen der Beratungen betreffend den Entwurf eines Fünften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes — Drucksache 12/6480 — folgende Punkte zu berücksichtigen:

— Um sicherzustellen, daß bereits bei der Entnahme von Blut oder Plasma die Vorschriften des AMG zur Anwendung kommen, muß in dessen § 13 klargestellt werden, daß für die Gewinnung von Blut und Plasma eine Herstellungserlaubnis erforderlich ist.

— Die ungleiche Behandlung von Blut und Blutprodukten sowie Impfstoffen und Sera ist im Hinblick auf die Neuzulassung bei Änderung des Herstellungsverfahrens und auf die staatliche Chargenprüfung durch Änderung der §§ 29 Abs. 3 Nr. 4 sowie 32 AMG aufzuheben.

— Im AMG müssen Regelungen getroffen werden, die eine lückenlose Dokumentation der Vertriebswege von Blut und Blutprodukten — vom Spender bis in die Krankenakte des Patienten — sicherstellen. Den Ärzten und sonstigen Anwendern von Blut und Blutprodukten soll die umfassende Dokumentation der verabreichten Präparate vorgeschrieben werden.
Für die Ahndung von Verstößen gegen die Dokumentationspflicht ist ein wirksames Kontroll- und Sanktionssystem zu schaffen; insbesondere sollte der derzeit gültige Strafrahmen von 2 Jahren Freiheitsstrafe (§ 95 AMG) erhöht werden.

— Die Auflagenbefugnis der Zulassungsbehörden nach § 28 AMG ist zu erweitern im Sinne einer Risikovorsorge mit der Möglichkeit, Anordnungen sofort vollziehbar zu machen.
Die für Blut und Blutprodukte zuständige Bundesoberbehörde muß die Befugnis erhalten, den Rückruf bedenklicher Arzneimittel anzuordnen, wobei die Ausführung dieser Anordnung weiterhin den Landesbehörden obliegen soll.
Bis zur Einführung der nationalen Plasma-Eigenversorgung ist § 72a AMG so zu fassen, daß die Einfuhr von Blut und Blutprodukten „im öffentlichen Interesse" (§ 72a Nr. 3) ausgeschlossen ist, wenn nicht ein Zertifikat nach § 72a Nr. 1, 2 vorliegt oder deutsche Behörden im Herstellungsland eine Inspektion vorgenommen haben.

— Die Zulassungsbehörden müssen die Befugnis und die Verpflichtung erhalten, die verschiedenen Virusinaktivierungsverfahren zu bewerten und entweder dasjenige mit dem höchsten Sicherheitsgrad oder einen bestimmten Abreicherungsgrad vorzuschreiben.

— In § 29 AMG ist die Meldepflicht der pharmazeutischen Unternehmen für Risiken in jedem Einzelfall, d. h. auch für solche Fälle von Nebenwirkungen, die bereits bekannt und in der Packungsbeilage angegeben sind, einzuführen.
Es ist eine verbindliche Regelung für die Mitteilungspflichten über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Anwender (Ärzte und Kliniken) zu schaffen.
Verstöße gegen diese Melde- und Mitteilungspflichten sind mit Hilfe eines wirksamen Kontroll- und Sanktionssystems zu ahnden.

c) Mittelfristig hält der Untersuchungsausschuß folgende Maßnahmen für notwendig:

— Die bei der Blut-AIDS-Katastrophe offenbar gewordenen Strukturdefizite liegen im Meldesystem und im Risikomanagement.
Es muß in Zukunft sichergestellt sein, daß Risikosignale unverzüglich zu aktiven Maßnahmen zum Patientenschutz führen.
Eine verbesserte Meldepflicht von Ärzten, Kliniken und Unternehmen bringt nur dann die erforderliche Sicherheit, wenn bei den Gesundheitsbehörden das Sammeln und Auswerten von Meldungen in konkrete Abwehrmaßnahmen umgesetzt werden.

— Für den Aufbau einer nationalen Eigenversorgung mit Blut und Plasma sind unter einer konkreten Fristsetzung ein Plasma-Dauerspender-System und ein nationales Plasmaphereseprogramm zu installieren.
Ziel sollte die unentgeltliche Spende bleiben, die lediglich durch Arbeitsfreistellung, Sachspenden etc. (vgl. II.2a) aa) des Zwischenberichtes) honoriert werden kann.

— Neben einer Bundesoberbehörde, die über klare Kompetenzen der Zulassung, Kontrolle und Rückrufmöglichkeiten verfügt, ist eine unabhängige Institution — vergleichbar den Centers for Disease Control (vgl. II.2d) des Zwischenberichtes) zu schaffen.
Diese ist die geeignete Stelle, an die die pharmazeutischen Unternehmen und Anwender

die Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu melden haben. Sie hat die ihr übermittelten Angaben in einem regelmäßig zu erstellenden Bericht zusammenzufassen und zu veröffentlichen."

Parallel zu den Überlegungen, welche Maßnahmen zur weiteren Verbesserung der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten ergriffen werden können, beriet der Untersuchungsausschuß darüber, in welcher Form den unmittelbar und mittelbar infizierten Personen einschließlich ihrer Angehörigen ein finanzieller Ausgleich unabhängig von der Rechtspflicht geboten werden soll. In der 5. Sitzung am 2. Dezember 1993 verabschiedeten die Mitglieder wiederum einstimmig „Eckpunkte zu einer Stiftung 'HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte'" (Bt-Drucksache 12/6700 Teil IV.1), die sie an 113 Körperschaften und Einrichtungen mit dem Ersuchen richteten, eine verbindliche Erklärung zur Errichtung eines „Entschädigungsfonds HIV-Transfusionen" abzugeben. Sollten sich die angeschriebenen Institutionen nicht zu einer derartigen Mitwirkung bereitfinden können, wurden sie aufgefordert, hilfsweise zugunsten HIV-Transfusionsgeschädigter und ihrer Rechtsnachfolger auf die Erhebung der Verjährungseinrede nach den Bestimmungen des AMG und Deliktsrecht bis zum letzten Sitzungstag des 12. Deutschen Bundestages zu verzichten.

Über die eingegangenen Stellungnahmen beriet der Untersuchungsausschuß in der 9. Sitzung am 20. Januar 1994 und verabschiedete hierzu am 26. Januar 1994 nachstehende Empfehlungen:

„Nach dem Ergebnis der bisherigen Prüfungen des Untersuchungsausschusses ist die wirtschaftliche und soziale Absicherung der durch Blut und Blutprodukte unmittelbar und mittelbar HIV-infizierten Personen und ihrer Angehörigen von wenigen Fällen abgesehen nicht gewährleistet.

Der 3. Untersuchungsausschuß hält es deshalb für erforderlich, schnellstmöglich folgende Maßnahmen zu ergreifen:

a) Ein finanzieller Ausgleich im Rahmen einer Stiftungslösung unabhängig von einer Rechtspflicht ist nach wie vor dringend geboten.

   Durch die gegenwärtige ablehnende Position der Produzenten und Versicherungsunternehmen wird die Schaffung der Stiftung erschwert. Die bisherige Haltung der Länder ist nicht hilfreich. Unabhängig von der Frage, wer letztlich an der Stiftung beteiligt sein wird, stellt der Ausschuß fest: Der vorgezeichnete letale Ausgang der ausgelösten Erkrankung der Btroffenen, ihre besondere Schutzbedürftigkeit und der sozialstaatliche Auftrag des Gesetzgebers erlauben und gebieten, den Verletzten zunächst die Möglichkeit zu gewährleisten, nach Gesetz und Recht begründete/begründbare Ersatzansprüche unverzüglich im Rechtsweg der Zivilgerichtsbarkeit geltend machen zu können

   — etwa in Form einer Zusage der Deckung sämtlicher Prozeßkosten durch die Deutsche Ausgleichsbank im Auftrag des Bundes.

   — In diesem Verfahren sind/wären auch unter Berücksichtigung der weiteren Untersuchungen durch den 3. Untersuchungsausschuß Ansprüche aus Amtshaftung (§ 839 BGB) des Bundes und der Länder nicht weniger zu prüfen als gesamtschuldnerische Verantwortlichkeiten der Hersteller, Blutspendedienste und Ärzte nach Arzneimittelrecht (AMG), Vertragsrecht sowie dem Recht der unerlaubten Handlungen (§§ 823ff. BGB) — nicht nur in Ansehung isoliert der HIV-Gefahren, sondern der Virussicherheit von Blut und Blutprodukten allgemein.

b) Kurzfristig sind nach Auffassung des Ausschusses im Rahmen der Beratungen betreffend den Entwurf eines Fünften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes — Drucksache 12/6480 — folgende Punkte umzusetzen:

   — § 84 AMG ist in der Weise neu zu formulieren, daß er in Zukunft eindeutig auch mittelbar Geschädigte und damit auch die Opfer von Sekundärinfektionen erfaßt.

   — Es müssen EU-konforme Erleichterungen der Beweisführung durch den Geschädigten eingeführt werden, damit die Opfer nicht zusätzlich zum Schaden noch Schwierigkeiten bei der Beweisführung haben.
   (Diese Erleichterungen könnten auch im Rahmen der Umsetzung der EU-Produkthaftungsrichtlinie vorgenommen werden.)

   — Die in § 88 AMG vorgesehenen Höchstbeträge für die Gefährdungshaftung sind anzuheben.

   — Zum Ausgleich immaterieller Schäden bei Verlust des Lebens oder schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Gesundheit ist ein Schmerzensgeldanspruch zu gewähren.

c) Mittelfristig ist zu überlegen, ob für Fälle ungeklärter Kausalität und für Fälle, in denen Arzneimittel ohne Zulassung und ohne Deckungsvorsorge in den Verkehr gebracht werden, entweder durch einen Entschädigungsfonds nach dem Vorbild desjenigen für Schäden aus Kraftfahrzeugunfällen oder durch eine kollektive Selbstversicherung der Pharmaunternehmen Vorsorge getroffen werden sollte.

d) Da die im Zusammenhang mit den Feststellungen unter a) erforderlichen Schlußfolgerungen, insbesondere im Hinblick auf die notwendige Hilfe für die Betroffenen, keinen Aufschub in die nächste Legislaturperiode dulden, behält sich der 3. Untersuchungsausschuß hierzu weitere Aktivitäten vor. Gegebenenfalls kann die Vorlage eines 2. Zwischenberichtes notwendig werden."

Des weiteren wurden erste Feststellungen zur wirtschaftlichen und sozialen Absicherung der infizierten Personen und ihrer Angehörigen getroffen.

Als ein erster, wegen seiner Befristung auf drei Jahre allerdings nur vorübergehend wirksamer Schritt wurde dabei das vom BMG initiierte Programm „Humanitäre Soforthilfe" begrüßt.

Nach der diesem zugrundeliegenden Richtlinie werden daraus Leistungen Personen gewährt, die durch Blut oder Blutprodukte mit dem HIV infiziert bzw. als Folge davon an AIDS erkrankt sind und, soweit sie nicht Bluter sind (z. B. Transfusionsempfänger), bis zu einem Stichtag (30. Oktober 1993) Ansprüche in außergerichtlichen Vergleichen durchgesetzt oder bei Gericht anhängig gemacht haben. Die monatliche Leistung beträgt 1 000 DM für HIV-Infizierte und 2 000 DM für AIDS-Erkrankte, ohne auf sonstige durch öffentliche Stellen gewährte Leistungen angerechnet zu werden.

Kritisch merkten die Mitglieder des Untersuchungsausschusses — auch unter Berücksichtigung des Charakters einer Soforthilfe und nur begrenzt zur Verfügung stehender Mittel — den Ausschluß der sekundär infizierten nahen Angehörigen (Ehepartner, Kinder) an.

Mittlerweile wurde die Richtlinie mit Wirkung vom 1. Juli 1994 dahingehend erweitert, daß künftig auch sekundär infizierte Ehegatten und Kinder Leistungen erhalten können.

Die inhaltliche Auseinandersetzung mit möglichen Maßnahmen zur Verbesserung der Blutsicherheit hatte deutlich gemacht, daß die Begrenzung des Untersuchungsauftrages auf HIV-Infektionen als sachlich zu einengend empfunden wurde. Dies galt insbesondere vor dem seit langem allgemein bekannten Hepatitis-Risiko bei der Verabreichung von Blutprodukten. Bei den Beratungen, wie dem Auftrag zu prüfen, ob sich aufgrund von Maßnahmen oder Unterlassungen bundesstaatlicher Gesundheitseinrichtungen Staatshaftung ergibt, sachgerecht nachgekommen werden kann, wurde der Wunsch nach einer Klarstellung deutlich. Wegen der in Art. 34 GG i. V. m. § 839 Abs. 1 Satz 2 BGB zum Ausdruck kommenden sog. Subsidiarität der Staatshaftung, bei der im Falle lediglich fahrlässigen Verhaltens der Staat von einem Dritten nur in Anspruch genommen werden kann, „wenn der Verletzte nicht auf andere Weise Ersatz zu erlangen vermag", sah der Untersuchungsausschuß die Notwendigkeit, quasi als Vorfrage die Verantwortlichkeiten Dritter zu überprüfen.

Die Ausschußmitglieder beschlossen daher anläßlich der Feststellung des Zwischenberichtes am 26. Januar 1994, diesen dem Deutschen Bundestag nicht nur mit der Bitte um Kenntnisnahme zuzuleiten, sondern im Wege eines interfraktionellen Antrages eine Beschlußempfehlung vorzulegen, wonach — verfahrensmäßig — die im Zwischenbericht ausgesprochenen Empfehlungen zur weiteren Behandlung federführend an den Ausschuß für Gesundheit überwiesen und er in seiner Gesamtheit der Bundesregierung zur Kenntnisnahme und Berücksichtigung übermittelt werden sollte. In ihrem materiellen Teil zielte die in der 10. Sitzung am 26. Januar 1994 verabschiedete Beschlußempfehlung auf eine Klarstellung und Erweiterung ab: im Rahmen des Untersuchungsauftrages betreffend die Staatshaftung sollte untersucht und geklärt werden, ob zivilrechtliche Verantwortlichkeiten der pharmazeutischen Unternehmer, Produzenten, Blutspendedienste, Krankenhausträger und Ärzte für seit 1. Oktober 1980 stattgefundene Virusinfektionen nach dem Recht der Arzneimittelsicherheit, nach Vertragsrecht sowie dem Recht der unerlaubten Handlungen von Betroffenen mit hinreichender Aussicht auf Erfolg im Klageweg geltend gemacht werden können.

Bei der Suche nach finanziellen Hilfen für die Betroffenen sollten Möglichkeiten unabhängig von einer Stiftungslösung für die unmittelbar und mittelbar infizierten Personen sowie ihre Angehörigen untersucht werden, die vertretbar und geboten sind, das Programm „Humanitäre Soforthilfe" zu erweitern, und welche Hilfen für die Dauer zivilgerichtlicher Verfahren gewährt werden können.

Ein solcher interfraktioneller Antrag wurde in Verbindung mit der Beratung des Zwischenberichtes jedoch nicht eingebracht. Vielmehr legten die Fraktionen der CDU/CSU, SPD und F.D.P. am 2. Februar 1994 auf BT-Drucksache 12/6731 gemeinsam einen Antrag vor, wie der Bericht verfahrensmäßig zu behandeln sei.

1.5.2 Zwischenbericht

Der Deutsche Bundestag hat in der 207. Sitzung am 2. Februar 1994 die „Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses nach Artikel 44 des Grundgesetzes" (BT-Drucksache 12/6700) beraten. Am Ende der Plenardebatte, in der der Vorsitzende, die Obleute und als Vertreterin der Gruppe PDS/Linke Liste die Abgeordnete Dr. Ursula Fischer gesprochen hatten, nahm das Parlament bei Enthaltung der PDS/Linke Liste die Beschlußempfehlung, gerichtet auf die Kenntnisnahme des Zwischenberichtes, an. Zugleich folgte der Deutsche Bundestag dem interfraktionellen Antrag und überwies die unter Ziffern II.3 und IV.6 des Zwischenberichtes ausgesprochenen Empfehlungen zur weiteren Behandlung federführend an den Ausschuß für Gesundheit und den gesamten Bericht der Bundesregierung zur Kenntnisnahme und Berücksichtigung (s. Plenarprotokoll 12/207, S. 17905 D).

1.6 Erweiterung des Untersuchungsauftrages

1.6.1 Eigener Antrag des Untersuchungsausschusses

Das Scheitern der Erweiterung des Untersuchungsauftrages auf der Basis eines interfraktionellen Antrages war in der 11. Sitzung am 3. Februar 1994 Gegenstand der Beratungen. Als Grund wurde dort angeführt, seitens des Bundesministeriums der Justiz seien verfassungsrechtliche Bedenken gegen den Erweiterungsantrag erhoben worden. Zur Aufklärung der Vorkommnisse beschloß der Untersuchungsausschuß, die Bundesministerin der Justiz und den Bundesminister für Gesundheit am selben Tag vor dem Ausschuß um Auskunft zu bitten, ob und wenn ja, welche verfassungsrechtlichen Bedenken sie gegen die Erweiterung des Untersuchungsauftrages haben, und wem gegenüber das Bundesministerium der Justiz diese geäußert hatte.

Bundesminister Horst Seehofer verwies darauf, daß die Bundesregierung selbst Gegenstand des Untersuchungsauftrages ist und sich daher in der juristischen Einschätzung zurückzuhalten hat. Die vom Untersuchungsausschuß beabsichtigte Klarstellung und Erweiterung des Auftrages hielt er „nicht nur für richtig, sondern sogar für zwingend geboten". Bundesministerin Sabine Leutheusser-Schnarrenberger, MdB, äußerte Bedenken, falls der Untersuchungsausschuß beabsichtige, im Einzelfall haftungsrechtliche Verantwortlichkeiten zu untersuchen, nicht aber, soweit es um die notwendigen Voraussetzungen zum Untersuchungsgegenstand „Staatshaftung" gehe. Sie erklärte darüber hinaus, daß es der Regierung nicht zustehe, parlamentarische Anträge zu prüfen und zu bewerten. Zum Abschluß ihrer Anhörung sagte sie zu, verbindlich gegenüber den Personen, denen gegenüber Bedenken geäußert worden waren, klarzustellen, daß diese nicht bestehen.

Daraufhin formulierte der Untersuchungsausschuß den Antrag auf Erweiterung des Untersuchungsauftrages:

> „Der 3. Untersuchungsausschuß soll über den in Drucksache 12/6048 festgelegten Untersuchungsauftrag hinaus zu dessen Präzisierung und Erweiterung untersuchen und klären,
>
> 1. ob zivilrechtliche Verantwortlichkeiten der pharmazeutischen Unternehmer, Produzenten, Blutspendedienste, Krankenhausträger und Ärzte für seit 1. Oktober 1980 stattgefundene Virusinfektionen nach dem Recht der Arzneimittelsicherheit, nach Vertragsrecht sowie dem Recht der unerlaubten Handlungen von Betroffenen mit hinreichender Aussicht auf Erfolg im Klageweg geltend gemacht werden können,
> 2. welche Möglichkeiten unabhängig von einer Stiftungslösung für die unmittelbar und mittelbar infizierten Personen sowie ihre Angehörigen vertretbar und geboten sind, das Programm „Humanitäre Soforthilfe" zu erweitern und Hilfen für die Dauer zivilgerichtlicher Verfahren zu gewähren."

Er stützte sich dazu auf ein eigenes Antragsrecht gemäß § 62 Abs. 1 Satz 4 der Geschäftsordnung des Deutschen Bundestages in Verbindung mit § 2 Abs. 5 Satz 2 der IPA-Regeln. Dieser am 3. Februar 1994 im Deutschen Bundestag auf BT-Drucksache 12/6749 eingebrachte Antrag wurde in dessen 209. Sitzung am folgenden Tage als Zusatzpunkt 10 angenommen.

1.6.2 Verfassungsrechtliche Legitimation

1.6.2.1 Präzisierung und Erweiterung

Soweit der Beschluß des Deutschen Bundestages vom 4. Februar 1994 die Prüfung der „zivilrechtlichen Verantwortlichkeiten der pharmazeutischen Unternehmer, Produzenten, Blutspendedienste, Krankenhausträger und Ärzte" anspricht, hat er lediglich klarstellende Bedeutung („Präzisierung"). Dies folgt aus der Vorgabe des Einsetzungsbeschlusses und dem dort formulierten Auftrag, die Fragen der „Staatshaftung" und die „haftungsrechtliche Situation der infizierten Personen und ihrer Angehörigen" zu untersuchen „um zu prüfen, ob und welche Vorschläge an den Gesetzgeber zu machen sind".

Entstehungsgeschichte und Konzeption des AMG 1976 belegen, daß das Gesetz von der primären „Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers" für die Unbedenklichkeit der von ihm in den Verkehr gebrachten Arzneimittel ausgeht (vgl. E'75 — AMNG, BT-Drucksache 7/3060 vom 7. Januar 1975, Begründung zu § 5, S. 45): § 25 Abs. 5 AMG 76 charakterisiert das „Zulassungsverfahren als eine Unterlagenprüfung", weil „eine selbständige Prüfung der Zulassungsunterlagen unter Nachvollziehung der Prüfung des pharmazeutischen Unternehmers ... im Ergebnis zu einer vollen Verantwortung durch den Staat führen würde" (a. a. O., Begründung zu § 25, S. 51). Demgemäß „läßt die Zulassung die zivil- und strafrechtliche Verantwortlichkeit des pharmazeutischen Unternehmers unberührt" (§ 25 Abs. 10 AMG 76). Daneben mögliche Ansprüche aus § 839 BGB (a. a. O., Begründung zu § 80, S. 61) aus nachweisbar „schuldhaftem Verhalten ... der Zulassungsbehörde" (vgl. Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit vom 31. März 1976, BT-Drucksache 7/5091 vom 28. April 1976, II.6 S. 9) sind im Gesetzgebungsverfahren durchaus gesehen, entsprechend der Klausel in § 839 Abs. 1 Satz 2 BGB aber prinzipiell als „subsidiär" qualifiziert worden (vgl. BT-Drucksache 7/3060, zu § 80, S. 61 und insbes. Nr. 48 der Stellungnahme des Bundesrates, a. a. O. S. 78). Deswegen ist es nicht zulässig, im Bereich der

Arzneimittelhaftung § 839 Abs. 1 Satz 2 BGB als von der Rechtsentwicklung überholt anzusehen.

Mithin setzte eine eventuelle „Staatshaftung" aus fahrlässigem Verhalten der Zulassungsbehörde (§ 839 BGB, Art. 34 GG) voraus, daß „der Verletzte nicht auf andere Weise Ersatz zu erlangen vermag". Die Rechtsprechung verlangt von der Klagebegründung insoweit die Darlegung, daß und weshalb die Inanspruchnahme von Dritten keine „Aussicht auf baldige Verwirklichung verspricht" (BGH WPM 69, 621; VersR 78, 252).

Nichts anderes als dieses gibt der Parlamentsbeschluß vom 4. Februar 1994 zu klären auf, ob zivilrechtliche Verantwortlichkeiten gegen Dritte „mit hinreichender Aussicht auf Erfolg im Klageweg geltend gemacht werden" könnten. Diese Prüfung wäre nur im Falle staatlichen „Vorsatzes" entbehrlich, wofür die Voruntersuchungen aber keinen Anhalt ergeben haben.

„Erweitert" wird der Auftrag durch den Beschluß vom 4. Februar 1994 lediglich insoweit, als danach

— nicht nur „HIV-Infektionen", sondern „seit dem 1. Oktober 1980 stattgefundene Virusinfektionen" allgemein, und

— andere Möglichkeiten, den Betroffenen Hilfen für die Dauer zivilgerichtlicher Verfahren zu gewähren, in die Untersuchungen

einzubeziehen sind.

Letzteres, weil die im Zwischenbericht (BT-Drucksache 12/6700, S. 19ff.) konzipierte — an die „Contergan"-Regelung angelehnte — freiwillige Stiftungslösung bis dahin keine hinreichende Zustimmung bei den Beteiligten gefunden hatte. Ersteres, weil die Voruntersuchungen zu der Erkenntnis geführt hatten, eine auf „HIV" beschränkte Untersuchung sei nicht geeignet, die Verantwortlichkeiten für das Gesamtgeschehen — zu dem notwendig auch die durch Blutprodukte zahlreich verursachten Hepatitis-Infektionen (Hepatitis B, Hepatitis Non A/Non B) rechnen — vollständig zu erfassen, da Maßnahmen zur Reduzierung von Hepatitisübertragungen möglicherweise auch die nachfolgende HIV-Katastrophe zu beeinflussen geeignet gewesen wären.

1.6.2.2 Ziele des Untersuchungsausschusses

Der Einsetzung des Untersuchungsausschusses gingen mehrjährige Erörterungen im Ausschuß für Gesundheit und mehrere Anfragen aus dem parlamentarischen Raum zur Bewältigung der Folgen dieser seit „Contergan" größten Arzneimittelkatastrophe voraus. Diese und nicht zuletzt fundiert recherchierte Publikationen begründeten schließlich den Anfangsverdacht, die Katastrophe könne auch durch (objektive) Fahrlässigkeiten verschiedener Beteiligter einschließlich der Bundesoberbehörde mitverursacht worden sein. Schließlich hielt auch der Bundesminister für Gesundheit selbst eine parlamentarische Untersuchung für erforderlich, weil anders als durch eine Aufdeckung des wirklichen Sachverhaltes weder das Vertrauen der Bürger in die Integrität der arzneimittelrechtlichen Institutionen wiederhergestellt noch der Weg zu angemessener (Art. 20 Abs. 1 GG) Entschädigung der Opfer eröffnet werden könne.

Im Ergebnis ist zu untersuchen,

— ob Mängel und Lücken der einschlägigen Regelungen des AMG 76 und der institutionalisierten Dauerüberwachung („drug monitoring", vgl. Ausschuß-Bericht, BT-Drucksache 7/5091, II. 3, S. 7f. und S. 19) diese neuerliche Arzneimittelkatastrophe mitbewirkt haben,

— ob das mit dem AMG 76 geschaffene Schadensausgleichssystem die im Sozialstaat gebotene ausreichende wirtschaftliche und soziale Absicherung arzneimittelgeschädigter Personen und ihrer Angehörigen gewährleisten kann (zu den im Gesetzgebungsverfahren erörterten Modellen vgl. BT-Drucksache 7/3060 S. 43, S. 61f. sowie BT-Drucksache 7/50912 S. 9ff.),

— und/oder ob sowohl zur Entschädigung der Opfer, wie um das Risiko einer Wiederholung zu reduzieren, Vorschläge an den Deutschen Bundestag zur Beschlußfassung im Rahmen seiner gesetzgebenden Kompetenzen zu machen sind.

Nicht von ungefähr wird zu der über die Hämophilen und andere Transfusions-Patienten hereingebrochenen Katastrophe in der Literatur prägnant angemerkt:

„Ob das AMG hier seine erste Bewährungsprobe hinsichtlich eines gegenüber der Contergan-Katastrophe verbesserten Patientenschutzes bestanden hat, mag bezweifelt werden. Zukünftigen Schädigungen der Bevölkerung kann — so sehr zu hoffen ist, daß sie ausbleiben — nach alledem aus haftungsrechtlicher Sicht nur mit Besorgnis entgegengeblickt werden" (Flatten, Die Haftung nach dem Arzneimittelgesetz, Medizinrecht 1993, 463/468).

1.6.2.3 Verfassungsrechtliche Befugnis des Deutschen Bundestages zur Untersuchung gegenüber der Bundesregierung

Die Untersuchung und Klärung nicht nur von „politischen", sondern ebenso von „gesetzlichen" (Artikel 20 Abs. 3 GG) Verantwortlichkeiten der Bundesregierung und ihrer nachgeordneten Behörden gehört zum „klassischen" Kernbereich der Kontrollrechte des Deutschen Bundestages nach Artikel 44 Abs. 1 GG. Das Recht auf vollständige Vorlage von Akten der dem Bundestag verantwortlichen Regierung ist ein „Wesenskern" des parlamentarischen Kontrollrechtes.

Bisher ersichtlich noch nicht bestritten rechnet hierzu die Untersuchung einer Staatshaftung des Bundes (Artikel 34 GG, § 839 BGB) aus pflichtwidrigem Hoheitshandeln seiner Amtsträger. Wie weit diese Befugnis des Bundestages mit Rücksicht auf den sog. Kernbereich der exekutiven Eigenverantwortung reicht, bedarf hier keiner Entscheidung, da die Bundesregierung — vertreten durch den Bundesminister für Gesundheit und die Bundesministerin der Justiz

— ausdrücklich erklärt hat, insoweit keinerlei Einwände geltend zu machen.

Ob und inwieweit die Bundesregierung sich mögliche Feststellungen und rechtliche Schlußfolgerungen im Abschlußbericht zu eigen machen und sich daran orientieren wird, ist gleichfalls ohne Belang. Sollten, etwa infolge des Scheiterns einer Entschädigungslösung, vor ordentlichen Gerichten Amtshaftungsklagen gegen die Bundesrepublik Deutschland erhoben werden, so wäre die Beklagte nicht gehindert, vor Gericht — unter Beachtung der prozessualen Pflicht zur Wahrheit (§ 138 Abs. 1 ZPO) — auf Klageabweisung zu beantragen.

Ebenso blieben „die Gerichte ... in der Würdigung und Beurteilung des der Untersuchung zugrundeliegenden Sachverhaltes ... frei." Als Ausfluß des Prinzips der Gewaltenteilung stellt Artikel 44 Abs. 4 Satz 2 GG ausdrücklich sicher, daß die Beschlüsse, d. h. die abschließenden Tatsachenfeststellungen, Schlußfolgerungen und Wertungen eines Untersuchungsausschusses für die Rechtsprechung nicht verbindlich sind. Die Rechtsprechung kann und hätte die gleichen Vorgänge in eigener Verantwortung zu überprüfen und zu würdigen. Umgekehrt folgt aus Artikel 44 Abs. 4 Satz 2 GG aber auch, daß Ausschuß- und Gerichtsuntersuchungen in derselben Sache grundsätzlich zulässig und möglich sind, soweit ein Gegenstand der parlamentarischen Untersuchung zugänglich ist. Artikel 44 Abs. 1 GG gibt dem Bundestag das Recht, „unabhängig von Regierung, Behörden und Gerichten mit hoheitlichen Mitteln, wie sie sonst nur Gerichten und besonderen Behörden zur Verfügung stehen, selbständig die Sachverhalte zu prüfen, die er in Erfüllung seines Verfassungsauftrages als Vertretung des Volkes für aufklärungsbedürftig hält" (BVerfGE 67, 100/125).

Daß der Untersuchungsausschuß in die den Gerichten anvertraute rechtsprechende Gewalt (Artikel 92 GG) weder übergreifen kann noch soll, belegt im übrigen auch Nr. 2 des Beschlusses vom 4. Februar 1994, in dem ausdrücklich „vertretbare" Hilfen für „zivilgerichtliche Verfahren" angesprochen werden. Die Bestimmung verbietet die Annahme, der Deutsche Bundestag sei davon ausgegangen, Beschlüsse des Untersuchungsausschusses könnten rechtlich dazu verpflichten, Schadensersatz nach Maßgabe der §§ 823, 839 BGB zu leisten. Seine Beschlüsse — nicht auch ihr Inhalt — müßten lediglich als feststehender Vorgang, d. h. in ihrer „Tatbestandswirkung", hingenommen werden.

Mit Rücksicht auf die verfassungsrechtlichen Gebote der „Waffengleichheit" in Arzt- und Arzneimittelhaftungsprozessen (vgl. BVerfGE 52, 131), die im Sozialstaat angezeigten Beratungs- und Prozeßkostenhilfen sowie insbesondere auf die hier vielfach gegebene außerordentlich schutzbedürftige Situation der Betroffenen wäre im Ergebnis auch nicht zu beanstanden, daß der Deutsche Bundestag gewisse Voraussetzungen gewährleistet, die die Geschädigten überhaupt erst in die Lage versetzten, Rechte vor Gericht geltend zu machen. Einem der materiellen Gerechtigkeit verpflichteten sozialen Rechtsstaat kann von Verfassungs wegen nicht die Befugnis abgesprochen werden, in Ausnahmesituationen solcher Art vertretbare Hilfen nach Maßgabe der Billigkeit zu gewähren, um extreme Ungleichgewichte wenigstens teilweise auszugleichen.

1.6.2.4 Verfassungsrechtliche Befugnis des Deutschen Bundestages zur Untersuchung gegenüber pharmazeutischen Unternehmen

Untersuchungsausschüsse sind keine Gerichte; sie üben keine rechtsprechende Gewalt aus. Die Berichte, die die Untersuchung abschließen, sind mit richterlichen Entscheidungen und ihrer Wirkkraft nicht zu vergleichen. Dieses gilt gegenüber den pharmazeutischen Unternehmen in gleicher Weise wie gegenüber der Exekutive.

Zweck des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln ist es, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel, zu sorgen (§ 1 AMG). Gesundheit und Leben von Menschen besitzen höchsten Rang unter den von der Verfassung geschützten Rechtsgütern. Zur Verhütung von unmittelbaren und mittelbaren Gefährdungen der Gesundheit unterstellt das Gesetz die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers öffentlich-rechtlichen Bindungen und legt der Bundesoberbehörde — worum es dem Untersuchungsauftrag geht — im Sinne eines präventiven Gesundheitsschutzes effektive Überprüfungs- und Kontrollpflichten auf. Das Bundesgesundheitsamt hat Arzneimitteln, die sich in der Unterlagenprüfung als von unvertretbar schädlicher Wirkung erweisen, die Zulassung zu versagen (§ 25 Abs. 2 Nr. 5), es hat nach der Zulassung auftretende, ihm angezeigte Arzneimittelrisiken zentral zu erfassen und zu bewerten, die zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren (§ 62) und bei begründetem Verdacht nicht akzeptierbarer bedenklicher Wirkungen die Zulassung des Arzneimittels zu widerrufen. Sowohl hierbei, bei der Anzeige unerwünschter Begleiterscheinungen (§ 29) wie im Verfahren des Informationsaustausches zur Erfassung und Bewertung der Gefahren (sog. Stufenplan, § 63) ist das Bundesgesundheitsamt in besonderer Weise auf völlige Offenheit und unbedingte Wahrheitsgemäßheit der von pharmazeutischen Unternehmern vermittelten Informationen angewiesen. Nicht nur die Kodizes der pharmazeutischen Industrie (BPI-Kodex, IFPMA-Marketingkodex) als eingetragene Wettbewerbsregeln (§ 28 GWB), auch besondere, durch die Einbindung in das öffentliche Gesundheitswesen bedingte Verpflichtungen gegenüber der Allgemeinheit begründen für den pharmazeutischen Unternehmer Offenbarungspflichten nach Maßgabe des Contergan-Beschlusses des LG Aachen (vgl. BT-Drucksache 7/3060, zu § 28, S. 51) und bei den dafür zuständigen Personen eine **„öffentlich-rechtliche"** Verantwortung für die Beachtung der gesetzlichen Vorschriften (a. a. O., zu § 14 S. 47; BT-Drucksache 7/5091, zu § 14 S. 13).

Eigenverantwortung der pharmazeutischen Unternehmer und Kontrollpflichten des Bundesgesundheitsamtes bei und Dauerüberwachung nach der Zu-

lassung sind gleichermaßen — wenn auch im Verhältnis von Primärhandlung und subsidiärer Kontrolle — von der Arzneimittelsicherheit bestimmt.

Demgemäß ist es in aller Regel nicht möglich, ohne vorgängiges Fehlverhalten des pharmazeutischen Unternehmers eine Amtspflichtswidrigkeit des Bundesgesundheitsamtes festzustellen (Wolter, Die Haftungsregelung des neuen Arzneimittelgeseztes, DB 1976 S. 2001/2005 f.). Parlamentarische Kontrolle der Bundesoberbehörde ohne Einbeziehung und Überprüfung zugleich des Verhaltens der pharmazeutischen Unternehmer ist nicht möglich.

Wäre es daher dem Untersuchungsausschuß verwehrt, die mit gemeinsamem Schriftsatz vom 21. Januar 1994 (Mat A 12-59 a) der „Arbeitsgemeinschaft Plasmaderivate herstellender Unternehmen" vorgetragene Darstellung zu überprüfen, „die Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft hätten zu jeder Zeit alle nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis möglichen und notwendigen Maßnahmen zur Sicherheit ihrer Produkte, insbesondere in den Bereichen Screening, Testung und Inaktivierung getroffen", wäre er an der Untersuchung gehindert, ob und inwieweit dieser Sachvortrag der Wirklichkeit entspricht oder nicht, so wäre ihm zugleich und notwendig verschlossen, staatshaftungsrechtliche Verantwortlichkeiten des BGA zu kontrollieren, die eben und gerade in nicht erkannten oder nicht verhüteten Pflichtwidrigkeiten der primär Verantwortlichen ihren Grund und ihre Ursache hätten. Das verfassungsrechtliche Recht des Bundestages zur Kontrolle der Exekutive liefe leer, wenn es nicht notwendig im unmittelbaren Zusammenhang damit die Kompetenz zur Untersuchung der Gesetzmäßigkeit pharma-unternehmerischen Verhaltens einschlösse. Angesichts des Gewichtes der Belange der Volksgesundheit hätte dieses zur Folge, daß das Parlament außerstande wäre, eigenständig zu untersuchen, worin die nach „Contergan" größte Arzneimittelkatastrophe mit — unter Einbeziehung noch nicht aufgedeckter „PPSB"-Fälle — mutmaßlich mehr als 2500 Opfern ihre Ursache hätte und ob und weshalb das System der Arzneimittelsicherheit erneut auf beunruhigende Weise mit der Gefahr der Wiederholung versagt hätte. Derartige Einschränkungen der verfassungsrechtlichen Rechte und Schutzpflichten des Bundestages verbieten sich und finden in der maßgebenden Literatur und Verfassungsrechtsprechung auch keine Stütze (vgl. z. B. Richter, Privatpersonen im parlamentarischen Untersuchungsausschuß, München: Vahlen, 1991, S. 18 f.).

Auch die doppelte Kontrolle eines materiellen Zulassungsverfahrens und eines funktionierenden Stufenplans würde nach der Prognose des Gesetzgebers selbst bei größtmöglicher Sorgfalt Arzneimittelschäden nicht gänzlich vermeiden können (BT-Drucksache 7/5091 S. 9). Das Gesetz betrachtete es deshalb als ebenso unerläßlich, den Menschen einen ausreichenden wirtschaftlichen Schutz angedeihen zu lassen, die trotz aller Vorkehrungen einen Arzneimittelschaden erleiden (BT-Drucksache 7/3060, S. 43). Im Hinblick auf das „vom Sozialstaatsgebot des Artikels 20 Nr. 1 GG verfassungsrechtlich abgesicherte" Anliegen einer „Absicherung der Opfer" erschien es dem Gesetzgeber legitim, die wirtschaftlichen Interessen der pharmazeutischen Unternehmer im Wege einer Güterabwägung vor dem hier höherrangigen Interesse des wirtschaftlich schwächeren Verbrauchers, der Opfer eines Arzneimittelschadens geworden ist, zurücktreten zu lassen (BT-Drucksache 7/5091, S. 9). Mit dem vom Arzneimittelgesetz 1976 geschaffenen Opferschutz sollte der Verletzte im Schadensfall einen Entschädigungsanspruch auch dann „voll realisieren" können, wenn ein schuldhaftes Verhalten weder im Verantwortungsbereich des Herstellers noch in demjenigen der Zulassungsbehörde nachweisbar ist (a. a. O.).

Die Erfahrungen im Contergan-Geschehen hatten gezeigt, daß es nicht damit getan war, „die Arzneimittelsicherheit auf einen optimalen Stand zu bringen" (BT-Drucksache 7/3060, S. 43), sondern auch, „daß die Rechtsstellung des Geschädigten wesentlich verbessert werden muß" (a. a. O. zu § 78, S. 60 f.). Die Untersuchung der haftungsrechtlichen Situation der HIV-Arzneimittelgeschädigten hat die nicht weniger besorgniserregende Fragestellung zu klären, ob das Gesetz oder sein Vollzug nicht nur die eine — optimale Arzneimittelsicherheit —, sondern möglicherweise auch die andere Zielstellung — angemessenen Opferschutz — verfehlt haben könnte oder ob andere Ursachen dafür verantwortlich zu machen wären.

Mit der Untersuchung, ob das Arzneimittelgesetz einen im sozialen Rechtsstaat unerläßlichen Opferschutz gewährleistet oder nicht, ob und warum das System arzneimittelhaftungsrechtlicher Verantwortlichkeiten der Hersteller seine erste Bewährungsprobe gegenüber der Contergan-Katastrophe bestanden hat oder nicht, nimmt der Bundestag keine allgemeine Gesetzesaufsicht über privates Verhalten in Anspruch. Pharmazeutischen Unternehmen, die der Allgemeinheit Arzneimittel als unbedenklich anbieten, obliegen von ihnen selbst betonte „besondere Verpflichtungen gegenüber der Allgemeinheit" (Präambel BPI-Kodex) nach Normen des öffentlichen Rechts, die einen besonderen staatlichen Bezug und ein öffentliches Interesse an der Untersuchung begründen. Gewichtige Rechtsverletzungen mit Auswirkungen für die Allgemeinheit (z. B. für die Volksgesundheit und den Opferschutz) gäben dem Bundestag die Kompetenz selbst zu unmittelbar privatgerichteten Untersuchungen, zumal der Verdacht hinzukommt, daß die in der Rechtsordnung vorgesehenen Kontrollmechanismen keine oder eine nur unzureichende Wirkung hatten (vgl. Richter, a. a. O., S. 42).

Gegenstand der Untersuchung sind insoweit jedoch nicht individuelle zivilrechtliche Einstandspflichten des Unternehmers „A" im Einzelfall „B", sondern allein die Typizität der haftungsrechtlichen Situation einer unbestimmten Vielzahl Arzneimittelgeschädigter in allgemein gegebenen Konstellationen mit dem Ziel eines Vorschlages zur Gesetzgebung. Ebensowenig sind individuelle strafrechtliche Verantwortlichkeiten Gegenstand der Untersuchung.

Auch für denkbare Schutzgesetzverletzungen nach § 823 Abs. 2 BGB in Verbindung mit straftatbestandsmäßigem Verhalten (z. B. §§ 5, 95 Abs. 4 AMG) käme

es nicht auf persönliche Vorwerfbarkeit, sondern auf objektive zivilrechtliche Fahrlässigkeit an.

Der von pharmazeutischen Unternehmen gegen den Untersuchungsauftrag erhobene Einwand eines mangelnden „Staatsbezugs" des Untersuchungsgegenstandes ist nach alledem nicht begründet und kontrastiert in seltsamer Weise auch mit in eigenen Wettbewerbsregeln (BPI-Kodex, IFPMA-Marketingskodex) charakterisierten besonderen Verpflichtungen gegenüber der Allgemeinheit (ebenso Stellungnahme der Staatsanwaltschaft im „Contergan"-Prozeß, DRiZ 1971 S. 45/46. Vgl. auch BVerfGE 7, 377 — Apothekenurteil — S. 388f., S. 398, S. 432ff.). Die Untersuchung von Ursachen und Verantwortlichkeiten in der HIV-Katastrophe mit dem Ziel einer angemessenen Entschädigung der Opfer als auch einer Beseitigung möglicher Schwachstellen des Gesetzes liegt im dringenden öffentlichen Interesse und ist durch wichtige Gemeinschaftsgüter (Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG, Art. 20 Abs. 1 GG) gerechtfertigt, die den Freiheiten und Rechten der pharmazeutischen Unternehmer (Art. 12 Abs. 1, Art. 14 Abs. 1 GG) vorgeordnet sind.

Ziel der Untersuchung ist festzustellen, wie sich „ordentliche und gewissenhafte" Arzneimittelproduzenten, ärztliche Behandler und Bundesoberbehörden nach objektiven Maßstäben des Rechts — wie sie seit „Contergan" gesetzt sind — zu verhalten gehabt hätten. Nicht der Einzelfall, die Typizität der gebotenen Sorgfalt bildet den Gegenstand der Untersuchung, an der ein dringendes öffentliches Interesse besteht.

Daß dabei auch Erkenntnisse gewonnen werden, die für zivil- oder strafgerichtliche Verfahren von Belang sein könnten, ist weder zu vermeiden noch kann es den Bundestag hindern, die gebotene Aufklärung vorzunehmen. Gänzlich abwegig schließlich wäre die Annahme, der Untersuchungsauftrag diene „ausschließlich oder überwiegend dem Zweck . . ., dem [Bundes-] Fiskus Beweismittel zur Durchsetzung etwaiger zivilrechtlicher Ansprüche zu verschaffen" (BVerfG NJW 1984, S. 2277, 2. c). Für die Annahme solcherart „offenbaren Rechtsmißbrauchs" (a. a. O.) fehlte es an jeglichem Anhaltspunkt.

1.7 Zeit- und Arbeitsaufwand

Die Mitglieder des Untersuchungsausschusses hatten sich in der konstituierenden Sitzung darauf verständigt, in Tagungswochen des Parlaments regelmäßig donnerstags und bei Bedarf auch freitags sowie in den sog. sitzungsfreien Wochen mittwochs zu Ausschußsitzungen zusammenzukommen. Sie erhielten hierfür die entsprechende Ausnahmegenehmigung gem. § 60 Abs. 3 GO-BT.

Der Untersuchungsausschuß ist insgesamt zu 46 Sitzungen zusammengetreten.

Davon wurden 27 als nichtöffentliche Beratungssitzungen abgehalten.

Der Beweisaufnahme zur Vernehmung von Zeugen und Sachverständigen dienten 16 Sitzungen. Zum Schutz der Privatsphäre gemäß § 171b GVG fand eine Sitzung unter Ausschluß der Öffentlichkeit statt, um den persönlichen Lebensbereich der dabei vernommenen Zeugen nicht zu verletzen. Dasselbe gilt teilweise für eine weitere Sitzung zum Zwecke der Beweisaufnahme. Zwei zur öffentlichen Vernehmung von Zeugen und Sachverständigen anberaumte Sitzungen wurden wegen sich kurzfristig ergebenden Erörterungsbedarfs zu nichtöffentlichen Beratungen unterbrochen.

Des weiteren schlossen sich an 5 als Sitzungen zum Zwecke der Beweisaufnahme terminierte Zusammenkünfte des Untersuchungsausschusses umfangreiche, selbständige Beratungssitzungen an.

Gemeinsam mit dem Ausschuß für Gesundheit führte der Untersuchungsausschuß eine nichtöffentliche Anhörung von Sachverständigen durch.

Zur Vorbereitung der ersten Beratungssitzung hatte der Vorsitzende am 11. November 1993 seine Stellvertreterin, die Obleute der Fraktionen sowie die beiden Vertreterinnen der Gruppen zu einem sog. Obleutegespräch eingeladen. Bei dieser Zusammenkunft verständigte sich der Teilnehmerkreis darauf, wegen der geringen Zahl der Ausschußmitglieder beim Bedarf weiterer Vorbesprechungen diese im Kreis aller ordentlichen Mitglieder unter Einschluß der Vertreterinnen der Gruppen durchzuführen. Dies ist insgesamt fünfmal geschehen.

1.8 Abschlußbericht und rechtliches Gehör

Der Untersuchungsausschuß hat sich in seiner 38. Sitzung am 17. Juni 1994 über das Verfahren zur Erstellung des Abschlußberichtes abschließend verständigt, nachdem — entgegen ursprünglichen ausschußinternen Planungen — die Plenardebatte über den Bericht nicht in der letzten Tagungswoche des

12. Deutschen Bundestages, sondern bereits am 7. September 1994 geführt werden sollte.

Für die Gewährung rechtlichen Gehörs, für das die IPA-Regeln ausdrücklich nur eine Regelung für Betroffene in § 18 Abs. 1 Nr. 4 enthalten, die ihre Wirkung allerdings erst mit förmlicher Feststellung des Betroffenenstatus durch den Untersuchungsausschuß entfaltet, hat der Untersuchungsausschuß beschlossen, Personen, die durch die Veröffentlichung des Abschlußberichtes in ihren Rechten beeinträchtigt werden können, Gelegenheit zur Stellungnahme zu den sie betreffenden Ausführungen im Entwurf zu eröffnen. Der Untersuchungsausschuß sieht sich darin im Einklang mit der Übung des 1. und 2. Untersuchungsausschusses der 11. Wahlperiode (BT-Drucksachen 11/7800 und 11/8109) sowie des 1. Untersuchungsauschusses dieser Wahlperiode (BT-Drucksache 12/7600). Er vertritt die Ansicht, daß inländischen natürlichen und juristischen Personen rechtliches Gehör zu gewähren ist, sofern diesen nicht bereits während der laufenden Untersuchungen zu den sie betreffenden Ausführungen im Entwurf des Abschlußberichts im Rahmen der Beweisaufnahme Gelegenheit zur Stellungnahme eingeräumt worden war. Der Untersuchungsausschuß ist frei in der Art und Weise, wie er die Rückäußerungen berücksichtigt. Einer Gewährung rechtlichen Gehörs bedarf es nicht, wenn im Rahmen der Vernehmung als Zeuge oder Sachverständiger die Möglichkeit eröffnet war, zu den erörterten Sachverhalten Ergänzungen oder Korrekturen anzumelden.

Über den Kreis der Personen, denen rechtliches Gehör zu gewähren ist, hat der Untersuchungsausschuß in der 45. und 46. Sitzung am 20. und 21. Oktober 1994 beraten. Die diese Personen betreffenden Ausführungen sind jenen am 24. Oktober 1994 mit der Möglichkeit zur Stellungnahme bis zum 31. Oktober 1994 zugegangen. Die Angeschriebenen wurden darauf hingewiesen, daß es sich wegen des besonderen Zeitdrucks, unter dem der Untersuchungsauftrag zu erfüllen ist, bei diesem Termin um eine Ausschlußfrist handelt.

Eine Liste der Personen, denen rechtliches Gehör gewährt wurde, ist als Anhang 5.3.1 beigefügt.

Der Untersuchungsausschuß hat den Vorsitzenden ermächtigt zu entscheiden, welche im Rahmen des rechtlichen Gehörs eingegangenen Stellungnahmen so wesentliche Gegenvorstellungen, Ergänzungen oder überzeugende Ausführungen enthalten, daß sie als Anhang dem Abschlußbericht anzufügen sind. Wegen der Kürze der für die Erstellung des Abschlußberichtes nach förmlicher Beendigung der Beweiserhebung mit Beschluß des Ausschusses vom 6. Juli 1994 verbleibenden Zeit, sah sich der Untersuchungsausschuß nicht in der Lage, den Entwurf des Berichtes gegebenenfalls noch zu ändern oder zu ergänzen. Auf dieses Verfahren sind die angeschriebenen natürlichen und juristischen Personen hingewiesen worden.

In der 43. Sitzung am 10. August 1994 ist auf der Grundlage des bis zum 31. Juli 1994 erstellten Entwurfes der Abschlußbericht beraten worden. Dabei kamen die Ausschußmitglieder zu der Auffassung, daß dieser wegen weiterer Auswertung von Akten und Zeugenaussagen notwendigerweise ergänzt und überarbeitet werden muß. Statt des ursprünglich für den 7. September 1994 vorgesehenen Termins für die Debatte über den Abschlußbericht solle dieser dem Deutschen Bundestag — nach weiteren Sitzungen des Untersuchungsausschusses in der 42. Kalenderwoche — nach der Bundestagswahl 1994, aber noch vor der konstituierenden Sitzung des 13. Deutschen Bundestages zugeleitet werden. Mit dieser Zielrichtung legten die Fraktionen der CDU/CSU, SPD und F.D.P. einen gemeinsamen Antrag zur „Beratung des Abschlußberichtes des 3. Untersuchungsausschusses" auf BT-Drucksache 12/8446 dem Deutschen Bundestag vor, der in einer kurzen Debatte im Rahmen der 241. Sitzung am 6. September 1994 als Zusatzpunkt 13 (Plenarprotokoll S. 21390ff.) erläutert wurde. Der Vorschlag, den Abschlußbericht erst Anfang November 1994 zuzuleiten, wurde mit der Empfehlung verbunden, der 13. Deutsche Bundestag möge diesen zum Gegenstand seiner Beratungen machen. Die Fraktionen bekundeten die Absicht, zu Beginn der 13. Wahlperiode dafür Sorge zu tragen, daß die Empfehlungen des Berichtes so rasch wie möglich beraten werden können. Diesen interfraktionellen Antrag nahm das Parlament einstimmig an.

Nach Beratung in der 44., 45. und 46. Sitzung am 19., 20. und 21. Oktober 1994 ist der überarbeitete und ergänzte Entwurf des Abschlußberichtes mit den dort festgelegten Änderungen und Neuformulierungen festgestellt worden. Er wird dem Deutschen Bundestag mit der Beschlußempfehlung vorgelegt, ihn zur Kenntnis zu nehmen, und dem 13. Deutschen Bundestag wird — wie vom Parlament am 6. September 1994 beschlossen — empfohlen, ihn zum Gegenstand seiner Beratungen zu machen.

2. Feststellungen des Untersuchungsausschusses

Vorbemerkungen

Die Feststellungen des Untersuchungsausschusses — so wie sie detailliert in diesem Berichtsteil ausgeführt sind — machen deutlich, daß pharmazeutische Unternehmer (einschließlich Blutspendedienste), Ärzte, Kliniken und damit deren Träger (Länder und Kommunen) sowie das BGA und damit die Bundesrepublik Deutschland eine rechtliche Mitverantwortung für HIV-Infektionen trifft, die bei Hämophilie-Patienten und sekundär bei ihren Kindern, Ehe- und Lebenspartnern seit der Jahreswende 1982/1983 durch infektiöse Faktorkonzentrate, insbesondere Faktor VIII, verursacht wurden. Davon unberührt bleibt die politische Verantwortung. Gleiches gilt für den gesamten, vom Untersuchungsausschuß zu beurteilenden Zeitraum, also mindestens ab 1. Oktober 1980, für HIV-Infektionen, die durch die Gabe von infektiösem Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) häufig auch bei Nichthämophilen verursacht wurden bzw. ebenfalls zu mittelbarer Infektion von Ehe- bzw. Lebenspartnern und Kindern führten.

Die Möglichkeiten zum Erkennen der Gefahrabwendungspflichten („Erkennbarkeit") sowie die Fähigkeit zur Gefahrsteuerung („Vermeidbarkeit") und ihnen folgend die Grade der Sorgfaltswidrigkeiten sowie das Maß der Mitverursachung sind allerdings differenziert zu beurteilen.

Nach einer allgemeinen Darstellung des Untersuchungsgegenstandes „Blut und Blutprodukte" (2.1) wird der Erkenntnisfortschritt sowohl bezüglich des Risikos von Hepatitis- als auch von HI-Virusinfektionen (2.2) beschrieben. Daß die Ausweitung der Untersuchungen auf die Problematik der Hepatitis geboten war, wird u. a. deutlich, wenn man den vom Untersuchungsausschuß vernommenen Zeugen Prof. Dr. H.R. Vogel zu Wort kommen läßt, der als Hauptgeschäftsführer des BPI im Mai 1987 an den damaligen Geschäftsführer des AOK Bundesverbandes, Dr. Oldiges, schrieb:

> „... Er wies mich darauf hin, daß er von Journalisten immer wieder gefragt worden sei, warum das hitzesterilisierte Präparat der Behringwerke nicht in größerem Umfang eingesetzt worden sei und warum andere Firmen nicht schon damals gleichartige Verfahren eingesetzt hätten. ... Gewiß, damals wußte niemand von AIDS, aber das Hepatitis-Problem war damals schon bekannt. Und ich kann nur hoffen, daß uns dort eine Diskussion wie bei AIDS erspart bleibt ..."

Die Auseinandersetzung mit Erkennbarkeit und Vermeidbarkeit des Hepatitis- und HIV-Risikos zeigt, daß

- nicht inaktivierte Faktor IX-/PPSB-Produkte spätestens ab 1. Oktober 1980 nicht mehr verkehrsfähig im Sinne von § 5 AMG waren,
- Faktor VIII-Präparate in bezug auf Hepatitis spätestens ab 1. Oktober 1980 als „high risk"-Präparate (gemäß der von U. Sugg und W. Schneider vorgenommenen Einteilung der Blutprodukte) anzusehen waren und nur noch nach ausführlicher Patienteninformation und strenger Indikationsstellung angewendet werden durften, soweit die Patienten ausdrücklich einverstanden waren, das Risiko zu tragen,
- ab Jahreswende 1981/82 konventioneller, d. h. nicht virusinaktivierter Faktor VIII unter den gleichen Voraussetzungen nur noch statthaft war, soweit und solange risikoärmere („HS") Alternativen im Einzelfall nicht zur Verfügung standen, wobei auf ihre ausreichende Verfügbarkeit alle Beteiligten in kürzest-angemessener Frist mit Nachdruck hinzuwirken hatten,
- ab Jahreswende 1982/83 das Inverkehrbringen nicht inaktivierter Faktor VIII-Präparate nur noch mit ausdrücklicher Warnung vor Hepatitis und AIDS zulässig war, zudem mit der erforderlichen höchstmöglichen Sorgfalt zu diesem Zeitpunkt alle Hersteller inaktivierte Faktor VIII-Produkte im Angebot hätten haben müssen und können und Ärzte zu ausdrücklicher Warnung vor konventionellen Präparaten im Hinblick auf neue „begründete" (AIDS-) Gefahren verpflichtet waren,
- ab Spätherbst 1983 konventionelle Faktor VIII-Konzentrate nicht mehr verkehrsfähig im Sinne von § 5 AMG waren und
- ab August 1984 mit dem wissenschaftlichen Beweis der Ursächlichkeit von LAV für AIDS Entschuldigungen ausgeschlossen sind.

Nach einem Exkurs, wie in den USA und ausgewählten europäischen Staaten sowie überstaatlichen Institutionen die Hepatitis- und AIDS-Gefahr eingeschätzt und darauf reagiert wurde (2.3), folgt die Darstellung (2.4) und rechtliche Bewertung (2.5 und 2.6) des Vorgehens und Verhaltens der am „Instanzenweg Blut" Beteiligten in Deutschland. Im Rahmen der sich anschließenden Auseinandersetzung mit der wirtschaftlichen und sozialen Situation der durch die Virusinfektionen Betroffenen nimmt einen großen Raum die Frage ein, ob die von diesen geschlossenen Abfindungsvergleiche dem Gedanken der Wiedergutmachung nahekommen (2.7). Der Teil 2 wird beschlossen mit einer Bewertung der Rahmenbedingungen, unter denen in Deutschland auf den größten

Arzneimittelskandal seit der Contergan-Katastrophe reagiert wurde — unter besonderer Berücksichtigung der politischen Verantwortlichkeiten und wirtschaftlichen Verflechtungen sowie der Einflußnahme auf die ärztliche Therapiefreiheit.

2.1 Blut und Blutprodukte

2.1.1 Begriffsdefinitionen

Blut besteht zu 45 % aus festen oder zellulären Blutbestandteilen, zu 55 % aus Blutflüssigkeit oder Plasma. Zu den zellulären Bestandteilen gehören die roten Blutkörperchen (= Erythrozyten), die den Sauerstoff transportieren, die weißen Blutzellen (= Leukozyten), die in erster Linie Abwehrfunktion haben, und Blutplättchen (= Thrombozyten), die für die primäre Blutstillung zuständig sind.

Das Plasma besteht aus Wasser und den darin gelösten Salzen, Fetten, Zuckern und Eiweißsubstanzen (Proteinen).

Wichtige Eiweißgruppen sind:

- Albumin, dessen Anteil am Gesamteiweiß über 50 % ausmacht. Es reguliert die Aufnahmefähigkeit des Blutes für Wasser und bestimmt damit das zirkulierende Volumen. Außerdem dient es als Transportmittel z. B. für Vitamine, Farbstoffe und Fette.
- Immunglobuline (Antikörper), die der körpereigenen Abwehr gegen Krankheitserreger und Fremdstoffe dienen.
- Gerinnungsfaktoren, die den Gerinnungsvorgang steuern. Der menschliche Organismus ist mit einem Blutgerinnungssystem ausgestattet, das aus 13 Gerinnungsfaktoren, die mit I (= Fibrinogen) bis XIII bezeichnet werden, besteht. Der Faktor VIII wird auch Antihämophiles Globulin (AHG) genannt. Bei Verletzungen werden die Gerinnungsfaktoren in einer bestimmten Reihenfolge aktiviert und Fibrinogen in Fibrin umgewandelt, welches dafür sorgt, daß sich ein Blut (Fibrin)gerinnsel bildet. Plasma ohne Fibrinogen (d. h. nach Abtrennen des Fibringerinnsels) wird als Serum bezeichnet.

2.1.2 Herstellung und Anwendung von Blut und Blutprodukten

Blut kann von einem Spender entnommen und als sogenanntes Vollblut auf einen anderen Menschen übertragen (= transfundiert) werden. Blutprodukte werden entweder aus zellulären Blutbestandteilen (Erythrozyten-, Thrombozyten-, Leukozytenkonzentrate) oder aus Plasma (z. B. gefrorenes Vollplasma, sog. fresh frozen plasma, oder einzelne Plasmafraktionen, wie Humanalbumin und Gerinnungsfaktorkonzentrate) hergestellt.

Durch Transfusionen mit Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten wird bei akutem Blutverlust, etwa bei blutenden Magengeschwüren und bei größeren Operationen, die auch bei Patienten mit normalem Blutgerinnungssystem regelmäßig zu größeren Blutverlusten führen, dieser ausgeglichen. Unter anderem werden Erythrozytenkonzentrate auch bei internistischen Erkrankungen, die mit einer ausgeprägten Blutarmut (Anämie) einhergehen können, eingesetzt (z. B. Nieren-, Knochenmarkserkrankungen).

Transfusionen mit Thrombozytenkonzentraten werden Patienten, die beispielsweise aufgrund einer intensiven Chemotherapie eine Thrombozytopenie, d. h. ein Abfallen der Blutplättchen auf bedrohlich tiefe Werte, entwickeln, verabreicht.

Leukozytenkonzentrate werden sehr selten, zum Beispiel bei schwersten Infektionen mit vorübergehendem Abfall der weißen Blutzellen, eingesetzt.

Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrate werden aus Vollblut hergestellt, indem durch verschiedene Verfahren (z. B. zentrifugieren, Zellseparation) der zelluläre Anteil des Blutes vom flüssigen Anteil weitgehend abgetrennt wird.

Das nach Abtrennen der Blutzellen übrigbleibende Plasma ist Grundlage für die Herstellung zahlreicher Blutprodukte. Ca. 90 % des für die Herstellung dieser Blutprodukte benötigten Plasmas werden von den USA nach Deutschland importiert.

Humanalbumin kann seit Ende der 40er/Anfang der 50er Jahre für die Anwendung beim Menschen hergestellt werden. Da Albumin unter anderem die Flüssigkeitsverteilung zwischen den Blutgefäßen und dem Gewebe reguliert, wird es häufig als Volumenersatzmittel zur Unterstützung des Kreislaufs bei Blutverlusten infolge Verletzungen und Operationen sowie bei Eiweiß- und Volumenverlusten bei Verbrennungen eingesetzt. Andere Anwendungsgebiete sind beispielsweise Erkrankungen, die mit einem ausgeprägten Eiweißmangel einhergehen können, wie Nieren- und Lebererkrankungen. Bei Vergiftungen, bei denen ein Plasmaaustausch notwendig ist, kommt Albumin ebenfalls zum Einsatz.

Immunglobuline sind Antikörperzubereitungen, die für die Vorbeugung und Therapie von Infektionskrankheiten gegen zahlreiche Viren, Bakterien und Gifte eingesetzt werden. Bei der passiven Impfung werden Immunglobulinzubereitungen (spezifische Antikörper) gespritzt, die aus Blut von Menschen oder Tieren gewonnen werden, die diese Antikörper gebildet haben, um so Infektionskrankheiten vorzubeugen oder zu behandeln. In größeren Mengen in

die Vene verabreicht, werden sie eingesetzt bei angeborenem Antikörpermangel, zur Therapie von schwersten Infektionskrankheiten wie Bauchfellentzündungen oder Blutvergiftungen unterschiedlichster Ursache. Patienten, die an einer Tumorerkrankung leiden und daher eine aggressive Chemotherapie benötigen, werden ebenfalls mit Immunglobulinen behandelt. Ein weiterer wichtiger Anwendungsbereich ist die Rhesus-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind, d. h. wenn eine Rhesus-negative Mutter ein Rhesus-positives Kind bekommt, lassen sich durch die Gabe von Anti-D-Immunglobulin schwerste Krankheitssymptome beim Neugeborenen, die durch Zerstörung der roten Blutkörperchen zustande kommen können, vermeiden.

Gerinnungsaktive Präparate kommen grundsätzlich bei angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörungen zum Einsatz. Patienten, die an einer angeborenen Gerinnungsstörung des Blutes leiden, benötigen die Zufuhr des ihnen mangelnden Blutbestandteils. Menschen, denen der Faktor VIII fehlt oder bei denen er nur in geringem Maß vorhanden ist, leiden an Hämophilie A (ca. 85 %), Menschen mit Faktor IX-Mangel an Hämophilie B (ca. 15 %). Sie werden auch Bluter genannt. Beide Erkrankungen werden geschlechtsgebunden vererbt und treten nur bei Männern auf. Frauen können als sog. Konduktorinnen, d. h. Überträgerinnen, das Erbmerkmal an ihre Söhne weitergeben, zeigen selbst aber nur selten die Anzeichen einer leichten Blutungsneigung. Die Söhne eines Bluters sind gesund, während sämtliche Töchter Konduktorinnen sind. Die Kinder einer Konduktorin mit einem diesbezüglich gesunden Mann tragen zu 50 % das kranke Gen. Die Hälfte der Töchter sind Konduktorinnen, die Hälfte der Söhne sind Bluter.
Die Häufigkeit der Hämophilie beträgt in der Bundesrepublik Deutschland etwa zehn auf 100 000 Personen. Angaben aus anderen westlichen Ländern liegen bei sieben bis zehn auf 100 000 Personen.
Je nach dem Grad des Gerinnungsfaktormangels wird zwischen leichter (über 5 % Gerinnungsaktivität), mittelschwerer (1 bis 5 % Gerinnungsaktivität) und schwerer (unter 1 % Gerinnungsaktivität) Hämophilie A oder B unterschieden.

Das für die Krankheit typische Erscheinungsbild mit spontanen oder infolge bereits geringfügiger Verletzungen/Prellungen auftretenden Blutungen insbesondere in die Gelenke, die Muskulatur und die Haut aber auch im Bereich von Nase, Mundhöhle, Magen-Darm-Kanal und Nieren — um nur die häufigsten Ereignisse zu nennen — ist fast ausschließlich bei der schweren und mittelschweren Hämophilie A und B zu finden. (Bei der leichten Hämophilie nimmt die Krankheit einen zunehmend günstigeren Verlauf, da eine scheinbar geringe Restaktivität von mehr als 5 % ausreicht, um den Patienten weitgehend vor körperbehindernden Blutungsfolgen zu schützen). Die Neugeborenen- und Säuglingszeit verläuft in der Regel ohne Besonderheiten, sofern keine Operationen nötig sind bzw. keine Stich-, Schnitt-, Prellungs- oder Quetschungsverletzungen vorkommen. Im 2. und 3. Lebensjahr, d. h. mit zunehmender Beweglichkeit des Kindes, kommt es zum Auftreten erster Gelenk-, Muskel- und Hautblutungen, zu Biß- und Schnittverletzungen der Mundhöhle und zu Nasenbluten. Im Schulkindalter stehen Zahnwechselblutungen im Vordergrund. Es kann aber auch schon zu Blutungen im Bereich der inneren Organe (insbesondere der Nieren) kommen. Gelenk- und Muskelblutungen im Jugendalter treten bevorzugt im 12. bis 16. Lebensjahr auf, meist spontan, also ohne erkennbaren Anlaß, sowie nach bereits leichten Prellungen oder Stauchungen. Im Erwachsenenalter sind Gelenk- und Muskelblutungen sehr viel seltener; sie treten überwiegend nach stärkeren Verletzungen oder Belastungen auf; dann kann es zu akuten lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Bereits bei dem geringstem Verdacht auf eine solche Blutung ist eine sofortige Substitutionstherapie erforderlich.

Das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom ist ein angeborener Gerinnungsdefekt, der nicht den Faktor VIII selbst, sondern dessen Trägereiweiß betrifft. Dadurch ist die Aktivität des Faktor VIII vermindert. Diese Störung wird nicht geschlechtsgebunden vererbt, so daß Männer und Frauen gleichermaßen betroffen sein können.

Erworbene Gerinnungsstörungen kommen bei bestimmten schweren Lebererkrankungen, Infektionskrankheiten, Geburtskomplikationen, Blutfehltransfusionen, bösartigen Erkrankungen vor allem der Lunge, Bauchspeicheldrüse, Magen, Dickdarm, Prostata, bestimmten Leukämieformen sowie bei Schockzuständen vor. Es ist dann ebenfalls der Einsatz von gerinnungsaktiven Präparaten nötig.

Bei Gerinnungsstörungen angewandte Gerinnungspräparate sind:

FFP — fresh frozen plasma (tiefgefrorenes Plasma); nachdem frischgewonnenem Plasma ein Stabilisator zugesetzt wurde, wird es tiefgefroren. FFP enthält die meisten Gerinnungsfaktoren und findet daher vor allem bei erworbenen, seltener bei angeborenen Gerinnungsstörungen, wie der Hämophilie oder dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, und akuten Blutungen Anwendung. FFP wird aus einzelnen Spenden hergestellt.

Faktor VIII-Präparate (Kryopräzipitate und Hochkonzentrate); während noch bis in die 40er Jahre die Lebenserwartung eines Bluters bei 20 bis 30 Jahren lag, wurde mit Einführung der Substitutionstherapie, bei der gezielt der fehlende Gerinnungsfaktor aus gesundem Spenderblut dem Hämophilen übertragen wird, und durch die Herstellung und Verabreichung der Faktorkonzentrate, bei der die Gerinnungsfaktoren VIII bzw. IX von den flüssigen Blutbestandteilen abgetrennt werden, diese der normalen Lebenserwartung angeglichen.

Zur Behandlung der Hämophilie können folgende Produkte verwendet werden:

Kryopräzipitate werden durch Einfrieren menschlichen Plasmas und anschließendes langsames Auftauen hergestellt. Bei 4° C ist Faktor VIII weniger löslich als die meisten anderen Plasmaproteine, setzt sich in Form eines Niederschlages (Präzipitates) ab und kann mittels einer Zentrifuge abgetrennt werden. Man spricht von small pool-Kryopräzipitaten, wenn

das Kryopräzipitat von wenigen (bis zu 10) Spendern in einem Plastikbeutel vereinigt wird.
Faktor VIII-Hochkonzentrate werden, da die Reinigung dieses labilen Blutgerinnungsfaktors schwierig ist und während der verschiedenen Aufbereitungsschritte ein erheblicher Teil der Aktivität verloren geht, aus großen Pools von Humanplasma, in der Regel mindesten 2 000 bis 5 000 Spenden, hergestellt. Dies erhöht einerseits die Wahrscheinlichkeit der Verunreinigung mit Viren, bewirkt andererseits bei diesen sog. large pool-Präparaten, daß Faktor VIII in konzentrierter Form vorhanden ist und mit einer Injektionspritze verabreicht werden kann. Faktor VIII-Hochkonzentrate eignen sich daher zur Heimselbstbehandlung des Bluters, die Anfang der 70er Jahre eingeführt wurde. Bei Auftreten erster Symptome einer Gelenkblutung kann der Patient rasch selbst eine entsprechende Substitutionsbehandlung einleiten.

Etwa 75 % der ständig behandlungsbedürftigen Hämophilen führen eine Selbstbehandlung durch, wobei diese als blutungsvorbeugende Dauer- oder als bedarfsangepaßte Akutbehandlung appliziert werden kann. Die Frage der korrekten Befolgung der komplexen Behandlungsvorschriften im Alltag ist allerdings bisher für die Selbstbehandlung empirisch wenig untersucht.

Eine Komplikation bei der Behandlung der Hämophilie mit Faktor VIII und Faktor IX ist die „Hemmkörperhämophilie", bei der die Patienten Antikörper (Abwehrstoffe) gegen Faktor VIII bzw. IX bilden. Dies kommt dadurch zustande, daß die Gerinnungsfaktoren, obwohl menschlichen Ursprungs, vom Immunsystem einiger Patienten als fremd empfunden werden. Dadurch wird die Wirkung des zugeführten Faktor VIII bzw. IX gehemmt.

PPSB = Prothrombinkomplex-Präparate enthalten die Faktoren II (**P**rothrombin), VII (**P**rokonvertin), X (**S**tuart-Prower-Faktor) und IX (Hämophilie **B**-Faktor). Menschen, die beispielsweise einen Herzinfarkt erlitten haben, benötigen vorbeugend über längere Zeit Medikamente, die die Gerinnungszeiten verlängern (sog. Antikoagulantien). Kommt es zu einer Überdosierung dieser Medikamente oder muß der Patient dringend operiert werden, kann mit PPSB-Gabe die Gerinnungszeit rasch normalisiert werden. Auch bei Hämophilie B oder den selteneren angeborenen Mangelzuständen der Faktoren II, VII und X sowie Lebererkrankungen und Blutungen bei neugeborenen Säuglingen findet PPSB Anwendung.

Faktor IX-Konzentrat: man kann PPSB auf die Menge des Faktor IX-Gehaltes standardisieren bzw. den Faktor IX-Anteil erhöhen. In geringerem Umfang ist dann in Faktor IX-Konzentrat auch noch Faktor II, VII und X enthalten. Faktor IX-Konzentrat wird für die Hämophilie B-Behandlung benutzt.

Fibrinogen (= Faktor I) kommt ebenfalls bei seltenem angeborenem oder erworbenem Mangel, z. B. bei Lebererkrankungen und Schlangenbissen, zum Einsatz.

Ebenso aus Plasma hergestellt ist Fibrinkleber, der vor allem im operativen Bereich eingesetzt wird, um Wunden zu verschließen.

Antithrombin III hemmt das Gerinnungssystem und wird immer dann eingesetzt, wenn es zu einer überschießenden Gerinnung mit der Gefahr der Blutverklumpung (Thrombose), z. B. bei schweren Unfällen mit großen Blutverlusten oder bei Blutvergiftungen, kommt.

2.1.3 Virusinaktivierungsverfahren

Ein Hauptproblem bei der Anwendung von Blut und Blutprodukten war und ist die Übertragung von Virusinfektionen. Diese Gefahr versucht man durch Virusinaktivierungsverfahren zu minimieren. Bei Konzentraten aus festen Blutbestandteilen können keine Virusinaktivierungsverfahren durchgeführt werden, da dadurch die benötigten Zellen zerstört würden oder es beim Empfänger zu unerwünschten Nebenwirkungen käme. Man ist hier auf andere Sicherheitsmaßnahmen (Spenderauswahl, Test, Quarantäne usw.) angewiesen.

Demgegenüber bereitet es technisch z. B. keine großen Schwierigkeiten, Albumin zu pasteurisieren. Unter Pasteurisierung versteht man eine Erhitzung in Lösung auf 60° C für 10 Stunden. Dieses Verfahren wird für Humanalbumin seit mehr als 40 Jahren angewendet, ohne daß jemals von einer Virusübertragung berichtet wurde (Rübsamen-Waigmann, DMW 1994, 119. Jg., Nr. 10, S. 46). Dies gilt außer für Hepatitis- auch für HIV-Infektionen.

Im Gegensatz zu Humanalbumin war es für Faktor VIII lange Zeit nicht möglich, virusinaktivierende Verfahren, die mit Erhitzen einhergehen, anzubieten, da Faktor VIII ein sehr labiles Eiweiß ist, welches durch Erhitzen bei 60° C strukturverändert wird und damit seine Funktion einbüßt.

Es war revolutionär, als es Ende der 70er Jahre der Firma Behringwerke gelang, diesen Funktionsverlust durch den Zusatz von Stabilisatoren weitgehend zu verhindern und so ein pasteurisiertes, in fünf Schritten hochgereinigtes Faktor VIII-Präparat (Arzneim.-forsch/Drug res. 31 (I), 4, S. 619 — 622 (1981)) herzustellen, das 1981 als „Faktor VIII-HS" auf den Markt kam. Dabei mußten zwar Aktivitätseinbußen des Faktor VIII in Kauf genommen werden, Versuche mit Testviren und Injektion dieser Präparate bei Schimpansen hatten jedoch gezeigt, daß es gelungen war, den Erreger der Hepatitis B und wahrscheinlich auch der Hepatitis Non A/Non B zu zerstören. Es stellte sich später heraus, daß das Hepatitis Non A/ Non B-Virus zu 90 % abgetötet und das HI-Virus ebenfalls unschädlich gemacht wird.Andere Firmen versuchten durch andere Verfahren eine Virusinaktivierung dieser Präparate zu erreichen. So wurde gefriergetrocknetes Konzentrat entweder durch trockene Hitze (bei + 60 bis + 80° C über 24 bis 153 Stunden) oder durch Wasserdampf (= Dampfbehandlung) behandelt, um so Viren zu inaktivieren. Diese Inaktivierungsverfahren werden auch als „Hitzesterilisation" bezeichnet. Werden Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentrate für 72 Stunden auf 80° C erhitzt, gilt das Verfahren mit trockener Hitze für HIV, HCV, HBV als effektiv. Bei der Dampfbehandlung sind in klinischen Studien Hepatitis B- und Hepatitis C-In-

fektionen beobachtet worden (Rübsamen-Waigmann, a. a. O.).

Eine chemisch-physikalische Virusinaktivierung, welche auch „Kaltsterilisation" genannt wird, ist die Behandlung der Konzentrate mit Beta-Propiolacton, welches auf die Eiweiße und Moleküle der Erbsubstanz wirkt, mit anschließender UV-Bestrahlung. Dieses Verfahren wurde seit Mitte der 70er Jahre für PPSB angewandt.

1990 kam es nach Anwendung von Beta-Propiolacton/UV-behandelten PPSB-Präparaten zu HIV-Infektionen. Betroffen war das „PPSB Konzentrat" Charge Nr. 1601089 der Firma Biotest Pharma GmbH. Die Firma hat daraufhin das Ruhen der Zulassung beantragt. Andere Firmen behandeln ihre PPSB-Präparate mit Dampferhitzung bzw. Pasteurisierung.

1985 wurde das Solvens-Detergens-Verfahren eingeführt. Bei diesem Verfahren werden Viren, die eine Lipidkapsel besitzen (z. B. das Hepatitis B-, Hepatitis C-, HI-Virus), mit einer fettlösenden Chemikalie behandelt und so zerstört. Eiweiße werden bei diesem Verfahren kaum beschädigt, wodurch die Ausgangsaktivität der Gesamtkonzentration bis zu 90 % erhalten bleibt (Rübsamen-Waigmann, a. a. O.). Vereinzelt wurden Übertragungen des nicht so gefährlichen, nicht umhüllten, Hepatitis A-Virus beobachtet.

Auf das besondere Problem der Verteilung des Virusmaterials in den einzelnen Chargen der Faktorkonzentrate wiesen 1986 Prof. L. Gürtler et al. im Rahmen ihres Vortrages über „Ungeklärte HIV-Serokonversionen nach Substitution mit hitzeinaktivierten Faktorkonzentraten" während des 3. Rundtischgespräches in Frankfurt a. M. hin; bei den einzelnen Virusinaktivierungsverfahren sei dies unterschiedlich zu berücksichtigen „... Die Inaktivierungseffizienz ist abhängig vom Grad der Feuchtigkeit, den evtl. zugesetzten Stabilisatoren, der HIV-Konzentration, der angewendeten Temperatur und der Zeitdauer der Einwirkung ... Bei Hitzeeinwirkung in Lösung oder chemischer Inaktivierung in Lösung ist die Virusverteilung praktisch zu vernachlässigen". Dies gelte dagegen nicht bei der Trockenhitzeinaktivierung „nach Abfüllen und Lyophilisation", da im Inneren des Lyophilisates die zur Virusinaktivierung erforderlichen Temperaturen evtl. nicht erreicht werden.

2.1.4 Rechtliche Einordnung der Blutprodukte

Blut und Blutprodukte unterliegen den allgemeinen Sicherheitsregeln des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG). Dessen sachlicher Anwendungsbereich ergibt sich aus § 2 AMG, in dem der Begriff des Arzneimittels bestimmt wird. Arzneimittel werden in Stoffe, deren Begriff in § 3 AMG festgelegt ist, und Zubereitungen aus Stoffen, sofern sie bestimmte, in § 2 Abs. 1 AMG aufgelistete Funktionen erfüllen, sowie die sog. fiktiven Arzneimittel gemäß § 2 Abs. 2 AMG unterteilt.

Das AMG unterscheidet zwischen Blut (Humanblut) und Blutzubereitungen. Es definiert in § 4 Abs. 2 AMG die Blutzubereitungen als Arzneimittel, die aus Blut gewonnene Blut-, Plasma- oder Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder enthalten. Als Blutkonserve bezeichnet man das Vollblut unter Zusatz von Stabilisatoren in Blutkonservenbehältnissen, als Plasmakonserve den flüssigen Teil des Humanblutes in haltbar gemachter flüssiger oder getrockneter Form und als Serumkonserve haltbar gemachtes menschliches Blutserum, also Plasma abzüglich Fibrinogen (vgl. 2.1.1). Blut ist ein Stoff im Sinne von § 3 Nr. 3 AMG, d. h. ein Körperbestandteil des Menschen, der zum Arzneimittel wird, wenn er gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 3 AMG dazu bestimmt ist, einen vom menschlichen Körper erzeugten Wirkstoff zu ersetzen. Bei gleichem Zweck gilt dies auch für die Blutzubereitungen. Darüber hinaus können Blut und Blutzubereitungen Arzneimittel im Sinne von § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG sein, wenn sie dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.

Wichtig ist die Zweckbestimmung im Sinne von § 2 Abs. 1 Nr. 1 oder 3 AMG, die sich im Produkt ausdrückt. Erst durch entsprechende „Widmung" werden Blut und Blutzubereitungen zum Arzneimittel (vgl. Hart B I). Die unter 2.1.1 erwähnten Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentrate, fresh frozen Plasma, Humanalbumine, Gerinnungsfaktorpräparate und Immunglobuline sind daher Arzneimittel. Da sie im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden, handelt es sich bei ihnen darüber hinaus um Fertigarzneimittel im Sinne von § 4 Abs. 1 AMG.

2.1.5 Behördliche Aufgaben und Zuständigkeiten

Als Fertigarzneimittel unterliegen die genannten Blutprodukte gemäß § 21 Abs. 1 AMG vor dem Inverkehrbringen der Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde, der sog. Nachmarktkontrolle gemäß § 30 AMG und der Gefährdungshaftung gemäß § 84 AMG.

Für Sera, Impfstoffe, Testallergene, Testsera und Testantigene ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zuständige Bundesoberbehörde, ebenso seit dem 1. Juli 1994 für die übrigen Blutprodukte, für die vorher das BGA zuständig war.

2.1.5.1 Nachmarktkontrolle

Sicherheits- und Haftungsrecht sollen gemeinsam durch das Bereitstellen von präventiven und reaktiven Instrumenten die Erreichung des Ziels einer angemessenen Sicherheit von Arzneimitteln — und damit auch von Blut und Blutprodukten — gewährleisten.

Während mit dem Zulassungserfordernis präventiv dafür gesorgt werden soll, daß lediglich Arzneimittel mit einer positiven Risiko-Nutzen-Bilanz in den Ver-

kehr gelangen, soll die sog. Nachmarktkontrolle gewährleisten, daß ein Arzneimittel auch nach der Zulassung intensiv beobachtet wird, so daß sich erst in dieser Phase herausstellende Risiken und Gefahren möglichst früh erkannt werden, und daß pharmazeutische Unternehmer und Behörden zur Risikoabwehr möglichst schnell und wirksam reagieren können. Im Rahmen der Nachmarktkontrolle kann die Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde zurückgenommen, widerrufen oder zum Ruhen gebracht werden.

Der organisationsrechtliche Rahmen der Nachmarktkontrolle sieht in der Bundesrepublik Deutschland zur Zeit so aus, daß Bund (bis zum 30. Juni 1994 in erster Linie das BGA) und Länder (und dort wieder — mit Ausnahme der Stadtstaaten — die Regierungspräsidien oder Bezirksregierungen) gemeinsam die staatliche Aufgabe der Nachmarktkontrolle wahrnehmen und die Befugnisse ihrer jeweiligen Behörden im Wege der Kooperation abstimmen müssen.

Gewisse Spannungen entstehen insbesondere dadurch, daß dem Bund in erster Linie die Rechtskontrolle obliegt, wohingegen die Länder schwerpunktmäßig für die Verhaltenskontrolle zuständig sind. Das hat u. a. die praktische Konsequenz, daß die Bundesoberbehörde zwar im Falle der Bedenklichkeit eines Arzneimittels dessen Zulassung kassieren und damit sein zukünftiges Inverkehrbringen rechtlich verhindern, nicht aber den Rückruf oder die Sicherstellung noch auf dem Markt befindlicher (oder auch zukünftig auf den Markt kommender) Arzneimittel anordnen kann. Das bedeutet, daß es allein von den zuständigen Länderbehörden abhängt, ob das rechtliche Verbot auch praktisch vollzogen wird, wobei erschwerend hinzukommt, daß die Länderbehörden häufig überhaupt nicht adäquat ausgestattet sind, um dieser wichtigen Aufgabe zu genügen.

2.1.5.2 Beteiligung der Ärzte an der Nachmarktkontrolle

Die Ärzte, niedergelassene wie Krankenhausärzte, sind am System der Nachmarktkontrolle insofern beteiligt, als sie berufsrechtlich gemäß § 24 Abs. 7 Musterberufsordnung für die deutschen Ärzte (MBOÄ) dazu verpflichtet sind, der ihrerseits vertraglich mit der Bundesoberbehörde verbundenen Arzneimittelkommission Arzneimittelrisiken mitzuteilen. Es handelt sich insofern um ein Spontanberichtssystem.

Daneben laufen zur Zeit einige Projekte zur Intensiverfassung (vgl. Sander, AMG, A III Einführung, 2.10). Ein strukturiertes Melde- und Erfassungssystem für unerwünschte schädliche Arzneimittelwirkungen, das in erster Linie bei den Versorgungskrankenhäusern ansetzt, gibt es in der Bundesrepublik Deutschland nicht.

2.1.5.3 Das Stufenplanverfahren

Das wichtigste Instrument im Rahmen der Nachmarktkontrolle ist das seit dem 1. Oktober 1980 installierte sog. Stufenplanverfahren. Seine Rechtsgrundlage findet es in § 63 AMG und der „Allgemeine(n) Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes" vom 20. Juni 1980 (BAnz. Nr. 114 vom 26. Juni 1980), zuletzt geändert am 10. Mai 1990 (BAnz. Nr. 91 vom 16. Mai 1990).

Ziel des Stufenplans ist es, im Hinblick darauf, daß der Erkenntnisstand über unerwünschte Nebenwirkungen eines Arzneimittels bei der Zulassung wegen der Begrenztheit der vorangegangenen klinischen Prüfung naturgemäß begrenzt ist, zu gewährleisten, daß Arzneimittel auch nach der Zulassung hinsichtlich ihrer Risiken intensiv beobachtet, bekanntgewordene Risiken zentral erfaßt und ausgewertet und die nach dem Arzneimittelgesetz ggf. zu ergreifenden Maßnahmen koordiniert werden. Zu diesem Zweck baut der Stufenplan ein System auf, im Rahmen dessen die Bundesoberbehörde und — vom Anspruch her — alle Personen und Institutionen, die am Verkehr mit Arzneimitteln oder ihrer Anwendung beteiligt und sachkundig sind, zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken zusammenwirken, die zu ergreifenden Maßnahmen genannt und Wege zur Information von Fachkreisen und Öffentlichkeit bestimmt werden (vgl. Sander, AMG, Stufenplan, Anh. I/63).
Als Behörden und Stellen, mit denen die zuständige Bundesoberbehörde zusammenzuwirken hat, nennt der Stufenplan in Ziffer 2 die obersten Landesgesundheits- und -veterinärbehörden, die Arzneimittelkommissionen der Kammern, der Heilberufe und der Heilpraktikerschaft, die Bundesverbände der pharmazeutischen Industrie und die von ihnen benannten Stellen, die Arzneimittelrisiken sammeln, die Informations- und Behandlungszentren für Vergiftungsfälle, das Deutsche Krebsforschungszentrum, die zuständigen Stellen im Geschäftsbereich der Bundesminister, die Dienststellen der Weltgesundheitsorganisation, die Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften, den Ausschuß für Arzneispezialitäten der Europäischen Gemeinschaften, die Arzneimittelbehörden anderer Länder und andere internationale Stellen. Insofern wird kritisiert, daß zwar die „Anbieterseite" des Arzneimittelmarktes beteiligt ist (vgl. Ziffer 2.3), nicht aber die „Nachfrageseite" in Form von wissenschaftlich und praktisch kompetenten Vertretern der Patientenschaft und/oder der Arzneimittelkritik (vgl. Hart F I 4). Dadurch besteht die grundsätzliche Gefahr, daß die Bundesoberbehörde unter einen strukturell einseitigen Druck gerät, zumal Patienten, Ärzte und Kassen im Hinblick auf das Ergreifen von Risikoabwehrmaßnahmen nicht klagebefugt sind.

Die Verwaltungsvorschrift zum Stufenplan sieht die Einladung zu jährlich zwei oder mehr Routinesitzungen (Ziffer 5) und — beim Vorliegen eines begründeten Verdachts auf ein gesundheitliches Risiko — zu Sondersitzungen (Ziffer 7) vor.

Zu den Routinesitzungen werden die obersten Landesgesundheits- und -veterinärbehörden, je ein Vertreter der Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe und der Heilpraktikerschaft, je ein

Vertreter der Bundesverbände der pharmazeutischen Industrie oder der von ihnen benannten Stellen sowie der Bundesgesundheitsminister und andere Bundesminister, deren Geschäftsbereich berührt ist, eingeladen. Sie dienen der Auswertung der eingegangenen Meldungen über Arzneimittelrisiken und der Beratung über Maßnahmen zur Beschaffung weiterer Informationen.

Für die Befassung mit konkreten Gefahrmeldungen oder -situationen sieht die Verwaltungsvorschrift zwei Gefahrenstufen und ein dementsprechend abgestuftes Vorgehen vor (vgl. Ziffer 6). Gefahrenstufe I tritt ein, wenn Meldungen oder sonstige Informationen auf die Möglichkeit von Arzneimittelrisiken hinweisen, und verpflichtet die Bundesoberbehörde lediglich zum Eintritt in einen Informationsaustausch — zunächst mit dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer und erst danach mit allen anderen am Stufenplan Beteiligten (vgl. oben) —, der sich insbesondere auf die Häufigkeit der vermuteten Arzneimittelrisiken, ihre möglichen Ursachen und den Grad der Gefährdung bezieht.
Gefahrenstufe II tritt ein, wenn der Informationsaustausch in Gefahrenstufe I oder die Meldungen und sonstigen Informationen einen begründeten Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko ergeben, und verpflichtet die zuständige Bundesoberbehörde zur Einberufung einer Sondersitzung. Zu dieser sind die obersten Landesgesundheits- und (ggf.) -veterinärbehörden, je ein Vertreter der Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe und der Heilpraktikerschaft, Sachverständige, je ein Vertreter der Bundesverbände der pharmazeutischen Industrie oder der von ihnen benannten Stellen, der betroffene pharmazeutische Unternehmer, der Sachverständige seiner Wahl mitbringen kann, der Bundesgesundheitsminister und andere Bundesminister, deren Geschäftsbereich berührt ist, sowie die andere Bundesoberbehörde einzuladen.

2.2 Virusinfektionen durch Blut und Blutprodukte

2.2.1 Überblick

Viren (lat. Virus = Schleim, Gift) sind die kleinsten bekannten Krankheitserreger. Der Durchmesser beträgt ein Zehntausendstel bis ein Hunderttausendstel Millimeter und ist damit 10 bis 100 Mal kleiner als der von Bakterien. Sie können deshalb bakteriendichte Filter passieren und Substanzen kontaminieren (verunreinigen, verseuchen), die in bezug auf bakterielle Keime steril sind. Aufgrund ihrer geringen Größe können Viren nicht mehr wie Zellen und Bakterien im Lichtmikroskop (max. 1000fache Vergrößerung) erkannt werden. Zur Darstellung ihrer Abmessungen und äußeren Form benötigt man deshalb das sehr viel höhere Auflösungsvermögen (max. 500000fach) des Elektronenmikroskops.

Außerhalb von Zellen sind Viren nicht vermehrungsfähig. Sie stellen einen Komplex (Partikel; keine Organismen) aus Erbinformation (Nukleinsäure), Eiweißen (Proteinen) und ggf. Fetten (Lipiden) dar, der nach Eindringen in die Wirtszellen mit Hilfe spezifischer Rezeptoren (Anheftungs- und Aufnahmestrukturen; Schlüssel-Schloß-Prinzip) den Stoffwechselapparat der Zelle für seine eigenen Bedürfnisse der Vermehrung umprogrammiert. Die Wirtszelle produziert entsprechend dem Bauplan des Virus die Einzelkomponenten wie Nukleinsäure, Proteine und Lipide, die zum Schluß im Baukastenprinzip zu neuen infektiösen Viren zusammengesetzt werden. Aus diesen Komponenten werden die viralen Strukturen des Kernes (engl.: core; Komplex aus Nukleinsäure und Kernproteinen) und ggf. der Hülle (engl.: envelope; setzt sich zusammen aus Bestandteilen der Wirtszellmembran (Lipide) und viralen Hüllproteinen) gebildet.

Viren können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Am meisten gebräuchlich ist heutzutage die Unterteilung nach ihrer Erbsubstanz: Desoxyribonukleinsäure (DNS; engl.: DNA) oder Ribonukleinsäure (RNS; engl.: RNA). Daraus resultiert die weitere Untergliederung in einzelsträngige und doppelsträngige RNS- und DNS-Viren, wobei die DNS überwiegend als Doppelstrang vorliegt. Zusätzlich kann bei den RNS-Viren nach der Art der Vermehrung (Replikation) differenziert werden, wodurch sich insbesondere die Gruppe der Retroviren von allen anderen unterscheidet.

Weitere Einteilungskriterien liefert der Aufbau der Viren. So ist der die Nukleinsäure umgebende Schutzmantel aus Proteinen, das Core, für viele Virustypen sehr charakteristisch. Form und Symmetrie des Kernes bilden deshalb wichtige Einteilungskriterien für Viren. Da nur bei einigen Virusarten das Core noch zusätzlich von einer Hülle umgeben ist, unterscheidet man auch nach behüllten und unbehüllten Viren. Dies ist insofern von Bedeutung, als die Integrität der Hülle für die Infektiosität des Virus essentiell ist, und sie durch Hitze und fettlösliche Substanzen relativ leicht zerstört werden kann.

Viren haben als Krankheitserreger eine große klinische und sozioökonomische Bedeutung. Man denke nur an die großen Epidemien durch Pockenviren, die mittlerweile ausgerottet sind, oder Pandemien (die ganze Welt umfassende Epidemien) durch Grippeviren, die auch heute noch Zehntausende von Opfern fordern. Viele Kinderkrankheiten, wie Masern, Mumps, Röteln und die Mehrzahl kindlicher Durchfallerkrankungen, werden durch Viren verursacht. Die Durchseuchungsraten mit diesen Viren können ohne Impfschutz über 90 % der Bevölkerung erreichen. Auch der gewöhnliche Schnupfen geht auf eine Viruserkrankung zurück ebenso wie die Kinderlähmung (Polio). Hepatitisvirusinfektionen sind welt-

weit verbreitet (alle Formen von A bis E), wobei die Durchseuchungsrate je nach den Lebensumständen in den einzelnen Ländern stark variiert. In Entwicklungsländern ist die Durchseuchung mit Hepatitis B mit bis zu 40 % besonders hoch, während sie bei uns bei 5 % liegt. Die Zahl der an einer chronischen Hepatitis B Erkrankten wird weltweit auf 250 bis 300 Mio. geschätzt. Die Annahmen für die mit HIV Infizierten belaufen sich auf über 11 bis 13 Mio. weltweit.

Spezifische gegen Viruskrankheiten gerichtete Medikamente gibt es nur für wenige Ausnahmen.

Während Bakterien einen eigenen Stoffwechsel haben, in den durch spezifische Antibiotika eingegriffen werden kann, so daß die Bakterien in ihrer Vermehrung gehindert werden oder Absterben, bedienen sich Viren des Stoffwechselapparates der infizierten Wirtszelle. Damit besteht die Gefahr, mit einem anti-viralen Medikament auch die Wirtszelle selbst zu zerstören und also den Patienten zu schädigen.

Zur Virusbekämpfung wurden deshalb frühzeitig Impfstoffe eingesetzt, wobei zwischen passiver Impfung und aktiver Impfung unterschieden wird. Während die passive Impfung durch Gabe von virusspezifischen Fremd-Antikörpern erfolgt, deren Wirkung entsprechend ihrer Halbwertzeit zeitlich begrenzt bleibt, wird bei aktiver Impfung durch Gabe abgetöteter oder in ihrer krankheitserregenden Wirkung abgeschwächter Viren bzw. Virusteilen die eigene Immunabwehr, u. a. unter Bildung eigener Antikörper, mobilisiert.

Der Impfstoff täuscht eine Infektion vor und induziert einen immunologischen Schutz wie nach einer echten überstandenen Infektion. Kommt es danach zum Kontakt mit dem richtigen lebenden Virus, ist der Körper vorbereitet und kann es sofort erkennen und eliminieren. Manche Viren, und hierzu gehören z. B. die Hepatitis B- und C-Viren sowie das HIV, haben jedoch Strategien entwickelt, dieser Eliminierung zu entkommen. Daraus resultieren chronische, persistierende (andauernde) Infektionen, bei denen das Virus nie aus dem Körper verschwindet und die Infizierten immer infektiös bleiben.

2.2.2 Hepatitis

Eine Hepatitis (Leberentzündung) kann durch die verschiedensten Erreger, aber auch durch Vergiftung mit bestimmten chemischen Substanzen (Alkohol, Pilzgifte, Narkotika, Medikamente und viele andere) erworben werden. Als häufigste Ursache treten jedoch Virushepatitiden auf, insbesondere durch die eigentlichen Hepatitisviren (Hepatitis A, B, C, D, E). Daneben rufen Infektionen mit Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren neben einer allgemeinen Infektion auch eine Begleithepatitis hervor. Sie spielen jedoch eine untergeordnete Rolle, da bei gesunden Patienten diese Viren kein großes pathogenes (krankmachendes) Potential haben. Auch die Hepatitis A, ausgelöst durch das Hepatitis A-Virus, ein kleines RNS-Virus ohne Hülle, verläuft in der Regel harmlos und führt zu einer dauerhaften Immunität. Der Hauptübertragungsweg der Hepatitis A sind verseuchte Speisen und Getränke. Die Übertragungswege der Hepatitis B sind vielfältig und noch nicht komplett aufgeklärt. Sie erfolgt in Ländern mit hohem ökonomischem und Sozialstatus vorwiegend durch Übertragung von Blut und Blutprodukten und durch sexuellen Kontakt. Hepatitis B-Viren sind relativ resistent gegen Inaktivierungsmaßnahmen und können daher auch durch ungenügend sterilisierte Instrumente übertragen werden.

Ein wichtiger Übertragungsweg, insbesondere in Südostasien, ist neben den bereits genannten auch die Übertragung von der Mutter auf ihr Kind. Aufgrund der Übertragungswege sind bestimmte Risikogruppen extrem stark durchseucht. Hierzu gehören Homosexuelle, Prostituierte, i. v.-Drogenabhängige und Personen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern. In westlichen Ländern ist das Virus in ca. 5 % der Bevölkerung, in vielen Ländern Südostasiens, Afrikas und Lateinamerikas in 10 bis 40 % der Bevölkerung verbreitet und stellt dort ein großes öffentliches Gesundheitsproblem dar.

Das Hepatitis C-Virus (HCV) wird auf gleichen Wegen wie das Hepatitis B-Virus übertragen. Vor 1989, der erstmaligen Isolierung seines genetischen Materials, wurde das Virus, da undefiniert, noch unter dem Begriff Hepatitis Non A/Non B subsumiert. Hierin kommt zum Ausdruck, daß eine Hepatitis, deren Ursache unbekannt, aber auf Grund des klinischen und histologischen (feingeweblichen) Bildes auf einen unbekannten Infektionserreger zurückzuführen war, nur im Ausschlußverfahren von den bekannten Hepatitiserregern A und B abgegrenzt werden konnte. Von allen Non A/Non B-Hepatitiden können heute über 90 % auf eine HCV-Infektion zurückgeführt werden. Auch hier stehen Blut und Blutprodukte im Vordergrund der Übertragungswege. Sexuelle Übertragung und Übertragung von der Mutter auf ihr Kind sind nur sehr spärlich dokumentiert. Seit der Einführung von spezifischen Nachweissystemen (Antikörper- und Antigenteste) für das Hepatitis B-Virus Ende der 70er Jahre hat die Übertragung von Hepatitis C-Viren über Blut und Blutprodukte immer mehr an Bedeutung zugenommen. Durch ein effizientes Spenderscreening (serienmäßiges Testen aller Spender) konnte das Infektionsrisiko durch Hepatitis B-Virus-kontaminierte Serumspenden drastisch reduziert werden. Für den Nachweis einer Hepatitis C-Infektion blieb bis zur Entwicklung serologischer Nachweismethoden Anfang der 90er Jahre nur die Bestimmung der Leberenzymwerte im Serum. Diese sogenannten Transaminasen sind relativ spezifische Enzyme von Leberzellen und werden bei Zerstörung und Zerfall von Zellen dieses Organes freigesetzt und im Blutkreislauf verbreitet. Dabei ist es jedoch unerheblich, ob die Zerstörung der Leberzellen von einer Virusinfektion, Alkoholkonsum, Medikamenten oder sonstigen leberschädigenden Substanzen oder Erregern ausgelöst wird. Entsprechend den Hauptübertragungswegen werden sowohl die Hepatitis B als auch die Non A/Non B-Hepatitiden als Posttransfusionshepatitis oder Serumhepatitis bezeichnet.

Von allen Hepatitisformen, die von spezifischen Hepatitisviren ausgelöst werden, verläuft die Infektion mit dem HCV bzw. Non A/Non B-Hepatitisvirus am schwersten. Während bei der Hepatitis B 10 bis maximal 20 % der Infektionen einen chronischen Verlauf nehmen, sind dies bei der Hepatitis C-Virusinfektion 50 %. Davon wiederum münden bis zu 50 % in eine Leberzirrhose (Schrumpfung und bindegewebiger Umbau) mit vorzeitigem Tod des Patienten. Im Zusammenhang mit beiden Infektionserregern ist auch eine deutlich erhöhte Erkrankungshäufigkeit an primären Leberzellkarzinomen (bösartiger Tumor der Leberzellen) zu verzeichnen.

Die Hepatitis D-Virusinfektion spielt vor allem in Italien unter intravenös Drogenabhängigen eine größere Rolle. Ansonsten ist ihre Bedeutung im Bluttransfusionswesen identisch mit bzw. geringer als die von Hepatitis B, da sie parallel zur B detektiert und damit ausgeschaltet wird. Die Hepatitis E-Virusinfektion wird primär durch Nahrungsaufnahme übertragen und spielt im Bluttransfusionswesen keine Rolle.

2.2.2.1 Erkennbarkeit des Risikos

Daß durch Blut Krankheiten übertragen werden können, ist in der Medizin eine lange bestehende Erkenntnis. Bei jeder Infektion und jeder Verletzung können Erreger in die Blutbahn gelangen, auch wenn sie so geringfügig sind wie z. B. Zahnfleischbluten beim täglichen Zähneputzen. Eine echte Gefahr resultiert erst, wenn sich eingedrungene Erreger vermehren, d. h. bei einer tatsächlich stattfindenden Infektion. Aus diesem Grunde enthalten bereits seit 1968 die Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion, herausgegeben von der Bundesärztekammer, Angaben darüber, aufgrund welcher Erkrankung Personen als Blutspender auszuschließen sind. Hierunter fallen insbesondere Infektionskrankheiten oder Folgezustände nach Infektionskrankheiten, wobei schon 1968 die Hepatitis neben der Malaria, der Syphilis, Tuberkulose, Typhus und Salmonellosen sowie einigen anderen in der Liste aufgeführt wurde. Auch Personen, die verdächtig sind, eine Hepatitis übertragen zu haben, sind nach den Richtlinien auszuschließen. Vorübergehend nicht geeignet Blut zu spenden, sind darüber hinaus Personen, in deren näherer Umgebung eine übertragbare Krankheit im Sinne des Seuchengesetzes gehäuft aufgetreten ist, sofern nicht die dadurch entstehende weitgehende Einschränkung der Transfusionsmöglichkeiten für den Patienten eine größere Gefahr bedeutet als die der potentiellen Infektionsübertragung. Zur Feststellung der Infektionsgefahr, die vom Blut eines Spenders ausgeht, werden dessen Krankengeschichte erhoben, eine körperliche Untersuchung durchgeführt und verschiedene Labortests angeordnet. Hierzu gehörten 1968 bereits eine serologische Untersuchung auf Syphilis und die Bestimmung der Transaminasen als unspezifischer Test für eine Hepatitis. Erst 1977 wurde zusätzlich zur Bestimmung der Leberwerte der Test auf das Hepatitis B-Virus-Antigen (HBsAg), einem Hüllprotein des Hepatitis B-Virus (HBV), nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis angeordnet.

Seit Ende der 50er/Anfang der 60er Jahre war bekannt, daß durch Bluttransfusionen und Blutplasma die sog. Serumhepatitis übertragen werden kann. Im Merkblatt des BGA Nr. 21, Ausgabe 1960 „Ratschläge an Ärzte zur Bekämpfung der Virushepatitis" wurde das Erkrankungsrisiko für den Empfänger mit 0,2 bis 20 % angegeben. Darüber hinaus wurde festgestellt, daß das Risiko für den Empfänger mit der Anzahl der Spenden steigt. Das ursächliche Agens wurde 1963 bei einem Vergleich eines in den Seren australischer Ureinwohner vorkommenden Antigens („Australia"-Antigen, später HBsAg) mit den Seren von multitransfundierten Hämophilen entdeckt. Aber erst 1968 waren die Zusammenhänge zwischen dem HBV und der Serumhepatitis klar erkannt (E. Wiesmann, Medizinische Mikrobiologie, Ein kurzgefaßtes Lehrbuch, 1978).

Mit der Einführung spezifischer Antigen- und Antikörperteste Anfang bis Mitte der 70er Jahre konnten die HBV-Übertragungen zwar verringert werden, aber es wurde auch eine neue Form der Serumhepatitis erkannt, die weder unter die A- noch die B-Hepatitis einzuordnen war (Non A/Non B-Hepatitis).

Einen hervorragenden Überblick über den Stand der Erkenntnisse zur „Hepatitisübertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs" gibt der Artikel von Dr. Wilhelm Weise, damals Direktor des Robert-Koch-Instituts des BGA, im Bundesgesundheitsblatt 22 Nr. 6/7 vom 23. März 1979. Danach kann „das Risiko, mittels therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs eine Hepatitis zu übertragen, ... gegenwärtig aller Orts trotz intensiver Bemühungen nicht völlig ausgeschlossen werden. Die Höhe dieses Risikos wird einerseits vom jeweiligen Spenderkollektiv und andererseits vom Herstellungsmodus der einzelnen Blutzubereitungen bestimmt ... Die sog. Posttransfusions-Hepatitis wird vorwiegend durch den Erreger der Hepatitis B sowie durch den oder die Erreger der Hepatitis Nicht A/ Nicht B hervorgerufen. In den USA rechnet man pro Jahr mit 30 000 klinisch manifesten Übertragungsfällen, von denen 1 500 tödlich verlaufen. Die Mehrzahl dieser Fälle erkranken, nachdem sie Blut von Spendern erhielten, die für ihre Bereitschaft zur Blutspende oder Plasmapherese bezahlt werden." Wichtig erschien dem Autor daher, „bei der Verarbeitung von Einfuhrmaterialien die Angabe der jeweiligen Bezugsquellen." Auch in der Bundesrepublik Deutschland war zum damaligen Zeitpunkt die Hepatitis eine nicht zu unterschätzende Infektionskrankheit. Nach Angaben des Autors war sie die vierthäufigste meldepflichtige Infektionskrankheit, und „die Erkrankungsrate nach Blutübertragungen wird in der Literatur mit 0,1 bis 1 % angegeben."

In bezug auf das Risiko der Hepatitis-Übertragung durch Blut und Blutprodukte stellte der Autor fest: „Während Humanalbumin und Immunglobuline aufgrund ihres Herstellungsprozesses als „hepatitissicher" anzusehen sind, werden durch Blut und Serumkonserven immer wieder Hepatitiserreger inokuliert (eingepflanzt; Hineinbringen von Erregern in einen Organismus). Nach Gabe von Gerinnungspräparaten — wohl infolge der zunehmenden Verwendung von Faktor VIII- und IX-Konzentraten, die

aus großen Plasmapools von mehr als 1000 Einzelspenden gewonnen wurden — hat die Infektionsrate in den letzten Jahren sogar zugenommen." Er zitierte ein Expertenkomitee der WHO, das sich mit diesem Problem beschäftigt hatte und das betonte, daß „einige Plasmafraktionierungen, wie z. B. die Herstellung der Faktor VIII- und IX-Konzentrate, gegenwärtig noch nicht dergestalt durchgeführt werden können, daß die Freiheit von Hepatitis-Viren garantiert ist." Damit erhob sich (nach Ansicht des Autors) die Forderung „nach besonders strenger Indikationsstellung derartiger Blutprodukte, die keineswegs ungezielt eingesetzt werden dürfen, sondern dem kleinen Kreis von Patienten vorbehalten sein sollte, die echte Gerinnungsdefekte aufweisen (Hämotherapie nach Maß). Das Hepatitis-Risiko eines Menschen steigt direkt proportional zur Zahl der infundierten Konserven."

Als Krankheitsgruppen mit erhöhtem Hepatitis-Infektionsrisiko nannte der Autor Patienten der operativen Fächer, z.B. der Kardio-Chirurgie, und der Hämodialyse-Stationen sowie die Gruppe der Hämophilen. Er zitierte Studien von kardio-chirurgischen Patienten, bei denen es gelungen war, die hohe Hepatitis-Rate durch Eigenblutspende entscheidend zu senken. „Andererseits konnte gezeigt werden, daß auch in der Gruppe der Autotransfundierten (der mit Eigenblutspenden Versorgten) das Hepatitis-Risiko in die Höhe schnellt, wenn der Operations- oder Heilverlauf den Einsatz von Gerinnungspräparaten erforderte." In bezug auf die Risikogruppe der Hämophilen schrieb er, daß Langzeitbehandlungen mit gerinnungsphysiologisch aktiven Blutprodukten ein bekannt hohes Infektionsrisiko bedingen. Bei diesen Patienten „wurde anhand der Zahlen von 1970 bis 1975 sichtbar, daß die akute (ikterische) Hepatitis in Westeuropa mit Häufigkeiten zwischen 10 und 20 % und in den USA zwischen 20 und 30 % auftrat." Es sei deutlich erkennbar, „daß die Verwendung sog. Hochpool-Konzentrate eine durchschnittliche Hepatitisrate von 40 % bedingen, wobei die Prothrombinkomplex-Präparate (Faktor IX) doppelt so häufig Hepatitis verursachen wie Faktor VIII-Konzentrate." Von besonderer Bedeutung hielt er in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß „Nicht-Hämophilie-Patienten, die wegen akuter Leberintoxikation (Vergiftung) im Gefolge größerer chirurgischer Eingriffe oder im Rahmen intensiv-medizinischer Maßnahmen mit solchen Gerinnungspräparaten behandelt wurden, ... in mehr als 50 % der Fälle an einer Hepatitis" erkrankten. „Diese Tatsache zeigt erneut, wie berechtigt die ständige wiederholte Forderung nach strenger Indikationsstellung solcher Medikamente ist. Die hohe Hepatitisgefährdung durch Gerinnungspräparate bringt es mit sich, daß ein substitutionsbedürftiger Bluter im Laufe seines Lebens mit Sicherheit eine oder mehrere Formen der Hepatitis akquiriert."

In bezug auf das Spenderproblem und den Handel mit Blutprodukten führte der Autor aus, „daß der Grad der Verseuchung in den einzelnen Spenderpopulationen unterschiedlich hoch ist. Damit besteht die Gefahr der Einschleppung infektiöser Agenzien durch den internationalen Handel mit menschlichem Blutplasma bzw. den daraus gewonnenen Produkten."

In einer Arbeit von Prof. Klaus Schimpf, Leiter der Rehabilitionsklinik und des Hämophiliezentrums Heidelberg, die 1980 in den „Gelben Heften" Nr. 22 erschienen ist, wurden in einer gut fundierten Studie die Langzeitwirkungen der chronischen Hepatitis umfassend dargestellt. In der Zusammenfassung stellte der Autor fest, „so wie das Risiko einer posttransfusionellen Hepatitis von der Zahl der verabfolgten Blutkonserven abhängt, bestimmt sich das Hepatitis-Risiko eines Hämophilen durch Menge und Zahl der Substitutionen mit Faktor VIII-Konzentraten, die aus großen Plasmapools mit über 1000 Spenden gewonnen werden. Anzunehmen ist, daß die Infektion mit der Behandlung des ersten Blutungsereignisses eintritt. In einem Normalkollektiv von Hämophilen beträgt die Rate chronischer Leberschädigung 66 %. Abhilfe vermag hier nur die aktive Impfung gegen Hepatitis vor Therapiebeginn zu schaffen bzw. der Einsatz hepatitissicherer Faktor VIII-Konzentrate."

In der Einleitung stellte er fest, „während noch 1970 bei den posttransfusionellen Hepatitiden (PTH) die Hepatitis B als häufigste Form im Vordergrund stand, hat sich in den letzten 10 Jahren eine Verschiebung des Erregerspektrums der PTH zum Typ Non A/Non B (NANB) vollzogen: In den USA werden ca. 70 bis 90 % aller PTH dem Typ NANB zugeordnet; in Deutschland ca. 40 bis 50 %". Aufgrund eines Tests von 114 Hämophilie-Patienten an seinem Zentrum auf Anwesenheit spezifischer Hepatitis-Marker wie Anti-HBs, ergab sich eine Summe von Infizierten von 95 %. Eine amerikanische Studie an 700 Hämophilen kam zu analogen Ergebnissen. Dies wurde durch weitere Studien aus den Jahren 1976 bis 1978 bestätigt, die der Autor zum Vergleich zitierte. Mit dem Marker Anti-HBc stellte das Münchener Hämophilie-Zentrum (Klose et al. 1979) bei 55 Kindern mit Hämophilie fest, daß 96,1 % positiv waren. Prof. Schimpf resümierte, „daß alle mit Hochkonzentraten substituierten Patienten mit Hepatitis-Erregern infiziert werden." In seiner Arbeit ging er insbesondere der Frage nach, ob ständige Reinfektionen durch Hepatitis-Viren durch eine lebenslange Substitutionstherapie das Risiko, eine chronische Hepatitis zu entwickeln, erhöhen, oder ob durch die ständige ungewollte Boosterung (Auffrischung) der Immunität solche Verläufe eher unterdrückt werden. Seine Ergebnisse „sprechen für einen erheblichen Befall mit chronischen Hepatitiden. Der hohe Prozentsatz über der Norm liegender Transaminasenwerte deutet ebenfalls in diese Richtung. Von 110 unserer Hämophilie-Patienten unter Substitutionstherapie wiesen 48,2 % ständig und 34,6 % intermittierend abnorme Werte auf." Eine sichere Antwort auf die Frage nach dem Grad der Leberschädigung und der Häufigkeit von chronischer Hepatitis bei Hämophilen erwartete er allerdings durch histologische Untersuchung der Leber. Seine eigenen Ergebnisse in Verbindung mit der Arbeit anderer Untersucher zeigten, daß „bei den Hämophilen mit ständig erhöhten Transaminasen ... die Häufigkeit der chronisch persistierenden Form mit 50 % gegenüber 31 % (bei den Hämophilen ohne ständig erhöhte Transaminasen) jedoch wesentlich

höher lag. Der gravierendste Unterschied ist jedoch, daß bei diesen Patienten bereits in 11 % eine Leberzirrhose festgestellt wurde. Insgesamt beträgt damit die Rate der chronischen Leberschädigung in einem Normalkollektiv von Hämophilen 66 % und bei Patienten mit ständig erhöhten Transaminasen 95 %."

Eine umfangreiche Studie über Leberdysfunktionen bei multitransfundierten Hämophilen wurde von U. Hasiba et al. in der Zeitschrift „Digestive Diseases and Sciences" 25/10 vom Oktober 1980 berichtet. Danach hatten Antikörper gegen das Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen (Anti-HBs) 90 % von 259 untersuchten Patienten, die mit Faktor VIII- oder IX-Konzentraten behandelt worden waren, aber nur 49 % von 43 Patienten, die mit frisch gefrorenem Plasma oder Kryopräzipitaten behandelt worden waren. Persistierend (andauernd) abnormale Transaminasenwerte (Hepatitis-Marker) wurden bei 31 % der Patienten beobachtet, die kommerzielle Konzentrate erhalten hatten, aber nur bei einem (2 %) der Patienten, die Kryopräzipitate oder frisch gefrorenes Plasma erhalten hatten. Dieser Unterschied blieb auch bestehen, wenn die beiden Patientengruppen in bezug auf die Menge der verbrauchten Blutprodukte verglichen wurden, die während der Studie bis zu 50 000 Einheiten erreichte. Diese Ergebnisse zeigten deutlich, daß Hochkonzentrate aus gepooltem Plasma von vielen tausend Spendern ein erheblich höheres Risiko der Hepatitis-Übertragung in sich bergen als frisch gefrorenes Plasma oder Kryopräzipitate, die von einzelnen Spendern oder kleinen Spenderpools hergestellt werden. Auch zeigte dies, ähnlich wie schon in der Arbeit von Schimpf dargestellt, daß die permanente Zufuhr von infektiösem Virus durch die Hochkonzentrate das Risiko persistierender chronischer Virusinfektionen dramatisch erhöhte. Dies bedeutete, daß durch die ständige Neuübertragung von infektiösem Virus kein zusätzlicher Schutz durch eine verstärkte Immunstimulierung ausging, sondern im Gegenteil, daß trotz bestehender Antikörper die Patienten nicht geschützt waren und die Krankheitssymptomatik in hohem Maße verschlimmert wurde.

In einem Übersichtsaufsatz von U. Sugg und W. Schneider aus der Abteilung für Transfusionsmedizin des Zentrums Chirurgie der Universität Tübingen wurde im Deutschen Ärzteblatt Heft 43 vom 23. Oktober 1980 zur Fortbildung über das Hepatitis-Risiko von Plasmaproteinpräparaten referiert. Danach wurde in den letzten Jahren die Transfusion von Vollblut immer mehr durch den differenzierten Einsatz von Blutkomponenten ersetzt. „Einige der nichtzellhaltigen Blutderivate weisen jedoch ein so hohes Hepatitis-Risiko für den Patienten auf, daß ihre weitere Verwendung in Frage gestellt werden muß. Plasmaderivate, im besonderen die gerinnungsaktiven Präparate, werden wegen des hohen technischen Aufwandes bei der Produktion in der Regel nicht aus Einzelspenderplasmen, sondern aus mehr oder minder großen Plasmapools gewonnen. Daß gepoolte Plasmaderivate Serumhepatitis übertragen können, und daß die Hepatitisinzidenz (Neuerkrankungsrate) nach Verabreichung der Produkte mit der Größe des Pools, aus denen sie präpariert wurden, ansteigt, wurde schon 1948, also kurz nach der ersten Verwendung von Plasmaderivaten in der Medizin, erkannt."

Die Autoren teilten die Blutprodukte, die von Plasmapools gewonnen werden, nach Hoofnagle in „low risk"- und „high risk"-Präparate ein. Zu den ersteren gehören Immunglobulin, Albumin und Plasma-Protein-Fraktion. Sie haben sogar ein geringeres Hepatitis-Risiko als z. B. Einzelspenderplasma. Zu letzteren Präparaten gehören Fibrinogen und Fraktion 1 nach Cohn, antihämophiles Globulin A (Faktor VIII) und der Prothrombinkomplex PPSB, der die Faktoren II, VII, IX und X enthält.
Die Ursachen des unterschiedlichen Hepatitis B-Risikos von Plasmaproteinpräparaten der high- bzw. low-risk-Gruppe erkannten die Autoren in den verschiedenen Herstellungsverfahren. Während in den entsprechenden Kälte-Alkohol-Fällungsverfahren die Hepatitis-Viren aus den Fraktionen, aus denen die low-risk-Präparate gewonnen werden, abgetrennt werden, reichern sie sich in den Fraktionen, aus denen die high-risk-Präparate gewonnen werden, an. Die low-risk-Präparate werden zusätzlich noch durch Verfahrensschritte geschützt, die, wie experimentell nachgewiesen werden konnte, Hepatitis B-Viren inaktivieren. Bei Albumin und Plasma-Protein-Fraktion besteht darüber hinaus die Möglichkeit der Pasteurisierung durch Hitzebehandlung bei 60° C für 10 Stunden. Dadurch nimmt die Infektiosität von HBV 10 000fach ab. Offensichtlich nicht ganz so sicher sind Immunglobulinpräparationen, obwohl auch sie zur low-risk-Gruppe gehören. Denn trotz der Tatsache, daß in den Immunglobulinfraktionen Antikörper gegen Hepatitis-Viren enthalten sind, die infektiöse Viren binden und damit eine Infektion unterdrücken sollten, war in Indien eine Hepatitis B-Epidemie durch kommerzielles Immunglobulin ausgelöst worden, bei dessen Herstellung HBsAg-positives und damit infektiöses Ausgangsmaterial verwendet worden war.

„Ausgesprochen ungünstig liegen die Verhältnisse bei den gerinnungsaktiven Plasmaderivaten der „high-risk"-Gruppe", wie die Autoren ausführten. „Die in einem Plasmapool trotz Spenderscreening möglicherweise vorhandenen HBV verteilen sich bei der Fraktionierung fast ausschließlich auf die Fraktionen mit Gerinnungsfaktoren . . ., sie werden dort angereichert." Dies war nach Darstellung der Autoren unabhängig vom angewandten Herstellungsverfahren.

Nach Ansicht der Autoren war „das Hepatitis-Risiko von Präparaten der „high-risk"-Gruppe . . . erschrekkend hoch. In einem deutschen Hämophiliezentrum wiesen über 90 % der Patienten mit Langzeitsubstitution von Gerinnungsfaktoren . . . Anzeichen einer bestehenden oder durchgemachten Infektion mit Hepatitis B-Virus auf, wenn die Behandlung mehr als 15 000 Einheiten Faktor VIII oder IX pro Jahr erforderte. Über histologische Befunde wurde bei mehr als der Hälfte der Hämophilie-Patienten, bei denen eine Leberbiopsie durchgeführt worden war, eine chronische Hepatitis diagnostiziert."

Zur Häufigkeit akuter Hepatitiden nach einmaliger Gabe von Gerinnungsfaktoren zitierten die Autoren eine Verlaufsstudie an 247 kardio-chirurgischen Patienten. Bei 12 von 17 (71 %) mit Gerinnungspräparaten behandelten Patienten wurde postoperativ eine

Hepatitis festgestellt, während von 230 Patienten ohne Substitution von Gerinnungsfaktoren nur 13 (6 %) erkrankten. In einer Studie, welche die Autoren selbst an 99 kardio-chirurgischen Patienten durchführten, zeigten 8 Patienten, die einzeln oder kombiniert mit gerinnungsaktiven Substanzen wie Fibrinogen, Faktor VIII-Konzentrat oder Prothrombin-Komplex behandelt worden waren, alle (100 %) postoperativ eine Hepatitis. Von den restlichen 91 Patienten ohne Applikation von Gerinnungsfaktoren erkrankten nur 4 (4 %) postoperativ an einer Hepatitis.

Obwohl die Autoren anmerkten, daß mehrere Viren wie Gelbfieber, Coxsackie, Epstein-Barr, Zytomegalie, Hepatitis A, Hepatitis B und der oder die Erreger der Hepatitis Non A/Non B entweder als begleitendes Symptom der Infektion oder primär eine Hepatitis hervorrufen können, spielen im Zusammenhang mit der Hepatitis nach Transfusion von Blut und Blutprodukten nur das Hepatitis B-Virus oder der bzw. die Erreger der Hepatitis Non A/Non B eine entscheidende Rolle. Die Autoren gingen deshalb auf die Möglichkeiten und Grenzen des Spenderscreening auf HBsAg, einem Marker für eine aktive infektiöse Hepatitis B-Infektion, ein. Sie zitierten Arbeiten, nach denen bei bestimmten Blutspendern trotz negativem HBsAg noch 100 000 Hepatitis B-Viren pro Milliliter Blut unentdeckt blieben. Es konnte gezeigt werden, daß Seren mit einem im damals empfindlichsten Testsystem gemessenen HBsAg-Titer von 1:10 000 bis 1:100 000 (d. h. bei diesen Serumverdünnungen gerade noch positiv reagierenden Test) noch in Verdünnungen von 1:10 Mio. bei Schimpansen eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus setzten. Dies bedeutete, daß negativ getestete Seren, auch nach 100- bis 1 000facher Verdünnung, noch infektiös sein konnten. Daraus schlossen die Autoren, daß ein einziger HBsAg-negativer, aber dennoch infektiöser Spender einen Plasmapool aus einigen 100 bis 1 000 Spenden und bestimmte aus diesem Pool gewonnene Produkte infektiös machen kann.

Nachdem durch empfindliche Hepatitis B-Virus-Testsysteme ein weitgehender Ausschluß von Spenden möglich war, die mit diesem Virus infiziert waren, rückte die Non A/Non B-Hepatitis bei Blutspendern als Posttransfusionshepatitis in den Vordergrund. Zum damaligen Zeitpunkt (1980) betrug der Anteil der Non A/Non B-Hepatitis-Fälle bereits 70 bis 90 % aller Posttransfusionshepatitiden. Auch in Tübingen wurde bereits ein Prozentsatz von 87 % festgestellt. Die Autoren wiesen darauf hin, daß es symptomfreie und teilweise auch labor-chemisch (in bezug auf Transaminasenerhöhung) unauffällige Personen gab, deren Serum über längere Zeit infektiös blieb. Da es keine spezifischen Testverfahren gab, sei es „nicht verwunderlich, wenn bestimmte Präparate aus gepoolten Plasmen ein hohes Risiko aufweisen, eine Hepatitis Non A/Non B zu setzen". Die Autoren berichteten, daß nach Anwendung von Faktor IX-Konzentraten bei drei von vier Patienten mit einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung eine Non A/Non B-Hepatitis beobachtet wurde, die einen tödlichen Ausgang nahm. Die Einteilung der Produkte in high- und low-risk-Produkte gelte wie für die Hepatitis B auch für die Hepatitis Non A/Non B. Bei ihr sahen die Autoren die einzige Möglichkeit, die Neuerkrankungsrate zu senken, in der Virusinaktivierung.

Zusammenfassung:

- Die hohe Durchseuchung und Gefährdung der Hämophilen durch das Hepatitis B-Virus war Mitte/Ende der 70er Jahre medizinisches Grundwissen (Lehrbuchwissen). Die Durchseuchungsrate betrug an allen Hämophiliezentren weltweit über 95 %.
- Nach Einführung des HBsAg-Testes ging die Übertragungsrate des HBV drastisch zurück, und die Hepatitis Non A/Non B avancierte zur Hauptform der Posttransfusionshepatitis (in den USA 70 bis 90 %, in der Bundesrepublik Deutschland 40 bis 50 %).
- 66 % aller Hämophilie-Patienten hatten eine chronische Leberschädigung, und bei Patienten mit ständig erhöhten Leberwerten lag die Rate bei 95 %. Bei 11 % der Patienten mit chronischer Schädigung wurden Zeichen der Zirrhose festgestellt.
- Die ständige Zufuhr infektiöser Hochkonzentrate erhöht das Risiko für chronische Virusinfektionen und führt nicht zu einem Impfschutz durch sog. Boosterung (Auffrischimpfung).
- In den USA wurden Ende der 70er Jahre jährlich 30 000 Hepatitiden durch Blut und Blutprodukte übertragen, von denen 1 500 tödlich verliefen.
- Bereits 1948 wurde erkannt, daß Hochpool-Konzentrate ein sehr hohes Übertragungsrisiko für Hepatitisviren hatten und die Übertragungsrate direkt proportional zur Poolgröße war.
- Blutprodukte wurden deshalb nach Hoofnagle (1976) in sog. high-risk-(Faktor VIII, Faktor IX/PPSB, Fibrinogen) und low-risk-(Immunglobulin, Albumin, Plasma-Protein-Fraktion) Präparate eingeteilt.
- Das Risiko ist ferner abhängig von der Anzahl der infundierten Konserven, der Spenderpopulation und dem Herkunftsland.
- Geringere Risiken als Hochkonzentrate hatten die Kryopräzipitate, die aus kleinen Spenderpools oder Einzelspenden hergestellt werden konnten.
- Die geringe Sensitivität des Hepatitis B-Virus-Testes war die Ursache dafür, daß die Übertragung des HBV durch Spenderausschluß nicht gänzlich verhindert werden konnte. Das Nicht A/Nicht B-Virus wurde die Hauptursache für die Übertragung der Serumhepatitis, da kein spezifischer Test verfügbar war und Spender trotz normaler Transaminasen hochgradig infektiös sein können.

2.2.2.2 Vermeidbarkeit des Risikos

Maßnahmen zur Vermeidung der Übertragung einer Posttransfusionshepatitis sind seit 1968 in den jeweils

gültigen Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion aufgeführt, die seit 1977 entsprechend für Plasmapheresen gelten. Danach müssen Blutspender über Infektionskrankheiten befragt werden, insbesondere nach Hepatitis und nach Infektionen in ihrer Umgebung. Ihre Angaben müssen dokumentiert und unterschrieben werden. Hinzu kommt die Befragung über unspezifische klinische Krankheitssymptome, die auf eine Infektion, unter anderem auch mit Hepatitis, hinweisen. Weitere Maßnahmen bilden die körperliche Untersuchung und die labormedizinische Untersuchung.
In bezug auf die Hepatitis B standen 1979/1980 neben der unspezifischen Bestimmung der Transaminasen die spezifischen, serologischen Teste auf Hepatitiscore (HBc)-Antikörper, Hepatitisoberflächen (HBs)-Antikörper und HBs-Antigen zur Verfügung. Dabei war der HBsAg-Test geeignet, infektiöse Spender zu erkennen und damit auszuschließen. Aus diesem Grunde wurde er auch zum Spenderscreening vorgeschrieben. Der Nachweis von Anti-HBc-Antikörpern eignete sich insbesondere dazu, die Gesamtzahl der jemals mit dem Virus in Kontakt Gekommenen zu identifizieren und zu bestimmen. Er ist ein Marker für eine durchgemachte Infektion. Der HBs-Antikörpertest zeigt, daß Patienten eine Virusinfektion durchgemacht haben und daß sie durch diesen Antikörper immunologisch geschützt sind und höchstwahrscheinlich auch kein Virus übertragen. HBs-Antigenträger jedoch sind hoch infektiös, denn sie besitzen diese schützenden Antikörper (noch) nicht.

Für die Hepatitis Non A/Non B gab es zum damaligen Zeitpunkt ein solches spezifisches Nachweissystem noch nicht. Dies existiert erst seit Beginn der 90er Jahre. Eine Infektion mit diesem Hepatitis-Virus konnte daher nur durch eine Transaminasenerhöhung, entsprechender klinischer Symptomatik und dem Ausschluß der Anwesenheit von Hepatitis A- und B-Viren nachgewiesen werden. Da Spender jedoch Virus-Träger sein konnten, ohne daß die Transaminasen erhöht waren und ohne daß klinische Zeichen einer Erkrankung vorlagen, gab es für Blutprodukte aus gepoolten Plasmen keine Abwehrstrategie gegen dieses Virus auf diagnostischer Basis.

Aufgrund der nicht ausreichenden Sensitivität der spezifischen Hepatitis B-Testsysteme (vgl. oben zu 2.2.2.1) konnte zum Zeitpunkt 1979/80 auch die Übertragung der Hepatitis B durch gepoolte Plasmaprodukte nicht gänzlich verhindert werden. Zur Reduktion des Risikos verblieben deshalb nur noch Maßnahmen während des Herstellungsprozesses (Inaktivierung), ein Ausweichen auf therapeutische Alternativpräparate (small-pool-Präparate wie Kryopräzipitate und frisch gefrorenes Plasma; DDAVP) und eine strenge Indikationsstellung.

2.2.2.2.1 Inaktivierungsmaßnahmen

Die Notwendigkeit von Inaktivierungsmaßnahmen war den Herstellern und Ärzten schon sehr früh bewußt. Bereits 1948 wurde ein Pasteurisierungsverfahren für Albumin beschrieben. Seine Wirksamkeit hat sich über viele Jahre der klinischen Anwendung bestätigt. Für die hochlabilen Gerinnungsfaktoren konnte dieses Verfahren jedoch nicht direkt übernommen werden.

2.2.2.2.1.1 Faktor VIII

Mitte/Ende der 70er Jahre gelang es der Firma Behring mit großem technischem Aufwand und dem Einsatz sog. Stabilisatoren, das Verfahren für Faktor VIII zu adaptieren. Die Inaktivierung von Hepatitis-Viren in Faktor VIII-Präparaten wurde jedoch mit einem 40 %igen Verlust an Gerinnungsaktivität erkauft. 1978 kam das neue hitzesterilisierte bzw. hepatitissichere Produkt mit dem Namen „Faktor VIII-HS-Behringwerke" zur ersten Anwendung im Rahmen von klinischen Studien, an denen die meisten großen deutschen Hämophiliezentren beteiligt waren. Hierzu gehörten u. a. Prof. H. Egli und Dr. H.H. Brackmann vom Institut für experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Universität Bonn, Prof. K. Schimpf und Dr. R. Rothmann von der Rehabilitationsklinik und dem Hämophiliezentrum Heidelberg, Prof. W.D. Brittinger vom Bereich Innere Medizin des Südwestdeutschen Rehabilitationszentrums Neckargmünd, Dr. Ch. Lipinski vom Bereich Pädiatrie des Südwestdeutschen Rehabilitationszentrums Neckargmünd und Dr. H.J. Klose von der Kinderklinik der Universität München, wie in einem Artikel von N. Heimburger, H. Schwinn, R. Mauler in den „Gelben Heften" Jahrgang XX, Heft 4, Seiten 165 — 174, 1980 angegeben wurde. In diesem Bericht wurde über Fortschritte in der Behandlung der Hämophilie A durch „Faktor VIII-Konzentrat hepatitissicher" (HS) der Behringwerke referiert. Hier wurde auf die Notwendigkeit der Entwicklung eines hepatitissicheren Gerinnungspräparates hingewiesen, da nach Einführung einer wirksamen Substitutionstherapie nicht mehr die Blutung, sondern der chronische Leberschaden das größte Risiko darstellte. Es wurde dargelegt, daß der Erhitzungsschritt für die Hepatitissicherheit des Präparates wichtig war, wie im Versuch an vier Schimpansen nachgewiesen werden konnte. Nur die Tiere, die erhitztes Präparat erhalten hatten, waren vor einer Hepatitis B-Infektion geschützt, während die Tiere, die lediglich gereinigtes Konzentrat bekommen hatten, alle Zeichen einer Hepatitis entwickelten. Die Tiere bekamen auch keine Hepatitis Non A/Non B, was aufgrund der Tatsache, daß für die Versuche gepooltes Konzentrat verwendet wurde, zu erwarten gewesen wäre. Daraus schlossen die Autoren, daß durch dieses Verfahren nicht nur Hepatitis B-Viren, sondern auch potentiell vorhandene Non A/Non B-Hepatitis-Viren eliminiert und inaktiviert wurden. Weitere Sicherheitsfaktoren bei der Herstellung des Präparates waren die Verwendung von ausschließlich HBsAg-negativem Plasma und das Herstellungsverfahren selbst, das bereits einen Abreicherungsfaktor für zugesetzte Hepatitis-Viren von 100 erreichte. Zum Zeitpunkt der Publikation 1980 waren bereits 44 Patienten mit dem neuen Produkt behandelt worden, ohne daß irgendwelche Zeichen der Hepatitis aufgetreten waren. An 12 Patienten war eine Langzeitbeobachtung auf Hepatitissicherheit über mindestens sechs Monate durchgeführt worden. Sie wiesen keinerlei Symptome einer Hepatitis auf. Die klinische Wirksamkeit war in allen

Fällen gut und vergleichbar mit konventionellen Präparationen, allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Unter den 12 Patienten mit Langzeitüberwachung waren auch vier Kleinkinder und vier Kinder im Alter zwischen zwei und zehn Jahren. Sie erhielten insgesamt 218 Applikationen mit 172 000 Einheiten Faktor VIII-HS. Zwei Kleinkinder wurden wegen schwerer Hämophilie A mit 40 000 bzw. 50 000 Einheiten Faktor VIII substituiert, ohne daß Nebenwirkungen oder Hemmkörper aufgetreten waren. Die Autoren schlußfolgerten, daß aufgrund der experimentellen und klinischen Ergebnisse die Übertragung einer Hepatitis B durch Faktor VIII-HS auszuschließen sei. Auch eine Non A/Non B-Hepatitis wurde nicht beobachtet. Sie führten folgende wichtige Indikationen für Faktor VIII-HS-Konzentrat an, die sich im Laufe der klinischen Prüfung herauskristallisiert hatten:

— Kleinkinder mit schwerer Hämophilie A/Erstanwendungen von Faktor VIII-Konzentrat,

— Verletzungsblutungen sowie operative Eingriffe bei Patienten mit leichter bzw. mittelschwerer Hämophilie A und Konduktorinnen (Überträgerinnen) der Hämophilie A.

In bezug auf die Indikation von Faktor VIII-HS hatte nach Ansicht der Autoren die Tatsache Bedeutung, daß bei einigen Kindern, die bereits einen schweren Leberschaden aufwiesen, unter der Behandlung mit Faktor VIII-HS eine Besserung eintrat.

Wichtige Fortschritte brachte das Produkt Faktor VIII-HS auch bezüglich des Reinheitsgrades. Er lag 450fach über dem von Plasma mit einem extrem geringen Eiweißgehalt von nur 164 mg pro 1 000 Einheiten Faktor VIII. Diese Werte lagen noch günstiger als bei dem nichterhitzten Faktor VIII-Konzentrat, das Behring parallel im Handel hatte. Dieser Wert wurde erreicht, obwohl Faktor VIII-HS durch die Zugabe von 5 mg Albumin pro Milliliter Anwendungslösung stabilisiert war. Die gute Löslichkeit und vor allem die gute Verträglichkeit war nach Ansicht der Autoren „zweifellos in dem niedrigen Eiweißgehalt zu sehen, d. h. der weitgehenden Abtrennung der Immunglobuline, aber auch des schwerlöslichen Fibrinogens und cold-insoluble-Globulins." Analysen zeigten, daß außer Faktor VIII nur noch der Stabilisator Albumin in dem Produkt enthalten war. Auch konnte in hochaufwendigen Analysemethoden der Nachweis erbracht werden, daß die Erhitzung nicht zur Denaturierung des Faktor VIII-Moleküls führte. Es wurden keine Unterschiede zum nichterhitzten Molekül sowie zum Faktor VIII-Konzentrat eines anderen Herstellers festgestellt. Auch in einer 1981 erschienenen Arbeit in der Zeitschrift Arzneimittelforschung 31 (I), 4 Seiten 619 — 622 stellten die Autoren N. Heimburger, H. Schwinn u. a. nochmals sehr detailliert alle Maßnahmen dar, die für die große Reinheit des Produktes verantwortlich waren, und belegten mit entsprechenden Untersuchungen, daß durch die Hitzeinaktivierung das Protein in seiner Struktur nicht verändert wurde.

Am 5. Februar 1981 wurde das Präparat Faktor VIII-HS Behring vom BGA zugelassen mit der Auflage, nach zwei Jahren einen klinischen Erfahrungsbericht vorzulegen. Im Zulassungsantrag konnte nur über die Langzeitbehandlung von 12 Patienten mit diesem Präparat berichtet werden. In keinem Fall wurde bei diesen Patienten die Übertragung einer Hepatitis B oder Non A/Non B festgestellt. An dieser Studie waren mehrere deutsche Hämophiliezentren beteiligt, unter anderem das Hämophiliezentrum Bonn mit neun Patienten. Davon waren fünf Patienten zwischen null und fünf Jahren alt, ein Patient zwischen sechs und zehn Jahren. Die durchschnittliche Menge Faktor VIII-HS-Konzentrat, die pro Patient verabreicht worden war, lag bei knapp 15 000 Einheiten. Maximal wurden 50 000 Einheiten pro Patient verabreicht. In der Zusammenfassung seines Berichtes bemerkte Prof. Egli, daß „vom klinischen Standpunkt her . . . die Hepatitissicherheit des Präparates weitgehend erfüllt zu sein" scheint, „da erwartungsgemäß nach den Angaben in der einschlägigen Literatur bereits bei der Applikation nur weniger Einheiten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Hepatitis zu erwarten ist." Er regte an, die Studie weiterzuführen, auch um die Patienten, die bereits mit Faktor VIII-HS behandelt wurden, weiter mit hepatitissicheren Präparaten versorgen zu können. Nebenwirkungen oder Hemmkörper wurden bei keinem der Patienten festgestellt. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen das Zentrum Heidelberg mit dem klinischen Leiter Prof. Klaus Schimpf und das Rehabilitationszentrum Neckargmünd mit dem verantwortlichen Studienleiter Dr. Lipinski, der insbesondere Kinder ohne vorherige Therapie und Säuglinge in die Studie eingebracht und mit hoher Dosis behandelt hatte.

Er faßte zusammen: „Die Verträglichkeit war ausgezeichnet, der Anstieg der Faktor VIII-Konzentration beim Patienten lag im errechneten Bereich. Positiv war eine Besserung der Transaminasen bei Gabe von Faktor VIII-HS über fünf Monate bei einem Patienten mit aggressiver Hepatitis zu verzeichnen. Wir empfehlen, Faktor VIII-HS grundsätzlich bei Kindern mit Hämophilie zu geben, die bisher noch nicht oder nur selten substituiert wurden. Darüber hinaus wird empfohlen, bei hämophilen Kindern mit erhöhten Transaminasen oder chronischer Hepatitis versuchsweise Faktor VIII-HS zu geben, um die Leberwerte zu senken."

Der Erfahrungsbericht, datiert vom November 1982, lag dem BGA im März 1983 vor. Insgesamt waren sieben Zentren mit neun Studienleitern in diese Studie involviert. Diese Zentren brachten insgesamt 67 Patienten in die Studie ein, die anamnestisch in bezug auf Hepatitis B bzw. Non A/Non B negativ waren. Die meisten waren sog. virgins, also Personen, die noch nie zuvor mit Faktor VIII substituiert worden waren. Entsprechend jung war das Kollektiv mit 20 Patienten unter sechs Jahren, 12 Patienten zwischen sechs und zehn Jahren, 19 Patienten zwischen elf und zwanzig Jahren und 16 Patienten älter als 20 Jahre. 34 Patienten wurden einer Langzeitbeobachtung unterzogen, während der sie auf Ereignisse der Serokonversion überwacht wurden. In keinem Falle wurden diese Patienten serologisch positiv für Hepatitis B oder zeigten sie Erhöhungen der Transaminasen. Dies war auch bei solchen Patienten der Fall, die aufgrund einer schweren Hämophilie A mit großen Mengen an Faktor VIII substituiert wurden. So beka-

men 22 der 34 Patienten insgesamt 428 Applikationen von Faktor VIII. Damit betrug die statistische Serokonversionsrate bei der Verabreichung von Behring-HS mit den zur damaligen Zeit vorliegenden Daten ein Fall pro 188 000 verabreichten Einheiten. Zum Vergleich dazu trat ein Serokonversionsfall bereits nach der Verabreichung von 68 Einheiten von nichtinaktivierten Präparaten ein, wobei zu berücksichtigen ist, daß bei einem Blutungsereignis einige tausend Einheiten gespritzt werden müssen. Eine Standardverabreichung von Faktor VIII-Einheiten im Rahmen einer Substitutionstherapie konnte zum damaligen Zeitpunkt beispielhaft bei 3 mal 1 000 Einheiten pro Woche liegen.

Als Ergebnis dieser Studie konnte festgehalten werden, daß Faktor VIII-HS keine Hepatitis B übertrug und daß das Risiko der Übertragung einer Non A/ Non B-Hepatitis als äußerst gering einzuschätzen war. Auch die Übertragung von Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren durch Faktor VIII-HS wurde nicht beobachtet. Nebenwirkungen oder gar Hemmkörperbildungen wurden trotz der Verabreichung sehr hoher Dosen im Einzelfall über einen sehr langen Zeitraum nicht beobachtet. Die Patienten, die bereits in der ersten Studie involviert waren und deren Ergebnis 1980 präsentiert wurde, nahmen auch an der Nachfolgestudie teil. Dadurch ergaben sich Gesamtbeobachtungszeiten von mehr als zwei Jahren.

Nachdem aufgrund der Hitzebehandlung befürchtet worden war, daß das empfindliche Faktor VIII-Molekül sich durch Hitzeeinwirkung so verändern könnte, daß neue antigene (immunologisch relevante) Strukturen entstehen könnten, wurden spezielle Tests durchgeführt, um Neo-Antigene und Veränderungen des Moleküls bei Faktor VIII-HS festzustellen. Sowohl in Reagenzglastests wie in Tierversuchen konnte durch das Verfahren der Hitzeinaktivierung keine Veränderung am Faktor VIII-Molekül festgestellt werden. Eine Neo-Antigenbildung war daher auch bei Menschen als äußerst gering einzuschätzen.

Allerdings muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß viele der vom Untersuchungsausschuß bezüglich dieses Problems vernommenen Zeugen auf die Befürchtung derartiger Nebenwirkungen von Unverträglichkeiten hinwiesen.

Während noch bis 1985 vom BGA einzelne nichtinaktivierte Produkte zugelassen wurden, wurden 1983 vom BGA auch inaktivierte Präparate mehrerer Firmen zugelassen. Somit standen ab diesem Zeitpunkt mehrere Präparate neben dem Behring-HS zur Verfügung, auch wenn die anderen Präparate mit einem weniger hepatitissicheren Trockenerhitzungsverfahren inaktiviert worden waren.

2.2.2.2.1.2 Faktor IX/PPSB

Für Patienten mit Hämophilie B und insbesondere für Patienten mit erworbenem Gerinnungsfaktormangel, die im Rahmen von chirurgischen Maßnahmen oder bestimmten Erkrankungen und Therapien mit Gerinnungsfaktoren substituiert werden mußten, stand bereits seit 1976 (Zulassung) ein inaktiviertes Präparat (PPSB Konzentrat hepatitissicher, Biotest Pharma GmbH) zur Verfügung. Das bei diesem Präparat zum Einsatz kommende Kaltsterilisierungsverfahren wurde bereits 1958 durch Lo Grippo beschrieben. Es beruht auf einer Kombination der chemischen Wirkung von Beta-Propiolacton und anschließender UV-Bestrahlung. Der Abreicherungsgrad bei diesem Verfahren bezogen auf zugesetzte Hepatitis B-Viren lag bei einem Faktor von 1 000, d. h. 99,9 % der Hepatitis B-Viren wurden im Schnitt durch dieses Verfahren inaktiviert. Schon Mitte der 70er Jahre lagen große klinische Erfahrungen mit Konzentraten vor, die auf diese Art und Weise behandelt worden waren. 1973 wurde über die Verabreichung von 185 Litern von mit Beta-Propiolacton (BPL) und UV behandeltem HBsAg-positivem Plasma bei 257 Patienten berichtet, ohne daß Hepatitis-Fälle beobachtet worden waren. Mit einer Serumpräparation von 750 000 Einheiten, die ebenfalls mit BPL/UV behandelt waren, wurden im Jahre 1977 keine Übertragungsfälle beobachtet. Ebenfalls noch im Jahre 1977 wurden in einer großen Studie 1 Mio. Faktor IX-Einheiten als PBL/UV-behandeltes PPSB an über 1 000 Patienten verabreicht, ohne einen einzigen Hepatitis-Fall zu beobachten. Sowohl im Schimpansenversuch wie an einem Versuch mit fünf gesunden Freiwilligen wurde keinerlei Übertragung einer Hepatitis durch Produkte, die mit diesem Verfahren behandelt waren, nachgewiesen (U. Sugg, W. Schneider 1981). Auch die Übertragung der Non A/Non B-Hepatitis wurde nicht mehr festgestellt.

Da Beta-Propiolacton mutagen ist, d. h. Veränderungen an der Erbsubstanz hervorrufen kann, wurde vielfach die Befürchtung geäußert, daß diese Produkte Krebs auslösen könnten. Mit einem bestimmten Test, dem sog. Ames-Test, konnte jedoch nachgewiesen werden, daß mutagen wirkendes Beta-Propiolacton im Endprodukt nicht mehr vorhanden war. Durch die genannten Experimente und die große klinische Erfahrung, die 1980 vorlag, waren solche Befürchtungen somit gegenstandslos.

2.2.2.2.2 Alternativpräparate

Aus dem Plasma abgetrenntes Kryopräzipitat stellt das Ausgangsmaterial für Faktor VIII-Hochkonzentrate dar und kann als solches direkt zur Gerinnungshemmung eingesetzt werden. Es enthält Faktor VIII im Vergleich zu Plasma in angereicherter (5—10fach) Form und war Standardtherapeutikum für Hämophilie A-Patienten vor der Ära der Hochkonzentrate (20—40fache Anreicherung), die Anfang der 70er Jahre begann. Sie ermöglichen keine Dauersubstitution, um die Blutung zu verhindern, aber sie sind bei Bedarf, im Blutungsfalle, gut wirksam, was auch deren ausschließliche Verwendung in Norwegen bis in die späten 80er Jahre hinein zeigt. Dies hat Prof. Solheim während der Expertenanhörung des Untersuchungssauschusses zur Hämophiliebehandlung in vergleichbaren europäischen Industriestaaten zu Beginn der 80er Jahre dargelegt. Zu massenweisen Verblutungen oder zu einer wesentlichen Lebenszeitverkürzung im Vergleich zu Deutschland ist es unter dieser Behandlung in Norwegen nicht gekommen. Während zur Herstellung von Hochkonzentraten aus

produktionstechnischen Gründen mehrere tausend Plasmaspenden gepoolt werden, ist dies bei Kryopräzipitaten nicht nötig. Es genügt, eine geringe Anzahl Spenden (in der Regel unter 20) zu einem kleinen Pool (smallpool) zusammenzufassen, um diese Produkte zu gewinnen. Entsprechend gering ist das Risiko, daß sich darunter unentdeckte virusinfizierte Spender befinden. Ende der 70er/Anfang der 80er Jahre errechnete sich das Risiko auf eine Hepatitisübertragung pro 53 000 verabreichten Einheiten. Bei nichtinaktivierten Hochkonzentraten lag das Risiko bei 68 Einheiten, wobei die Behandlung der am häufigsten vorkommenden Gelenks- und Muskelblutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie mehrere tausend Einheiten erfordern konnte. Da bei diesen Patienten durch den hohen Bedarf das Risiko über die Zeit stark akkumulierte (z. B. 50 und mehr Blutungen/Jahr), waren Kryopräzipitate für diesen Patientenkreis nur bedingt geeignet (für einen kurzen Zeitraum), das Infektionsrisiko zu senken. Auch lagen die Nebenwirkungen (z. B. allergische Reaktionen) mit 1,6 % deutlich über denjenigen der Hochkonzentrate (0,6 %) (Landbeck, 3. Rundtischgespräch 1986). Anders gestaltete sich das Risiko bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A bzw. bei Konduktorinnen. Hier kommen Blutungen sehr viel seltener vor (manchmal nur 1 bis 2 Blutungen/Jahr), weshalb eine Akkumulation des Risikos weniger ins Gewicht fällt. Daher stellen Kryopräzipitate für diese Patienten eine wirksame therapeutische Alternative zu Hochkonzentraten dar, um das Hepatitisrisiko zu vermindern.

Für denselben Patientenkreis ist in vielen Fällen (nicht allen) auch die Verabreichung von DDAVP, einem Derivat des menschlichen Hormons Vasopressin, geeignet. DDAVP kann die endogenen Faktor VIII-Spiegel bei Patienten mit mehr als 1 % Faktor VIII-Restaktivität kurzfristig bis auf den 6fachen Ausgangswert anheben, was oft ausreicht, um leichtere Blutungen zu stillen, oder die Blutungsneigung unter Operationen zu reduzieren. Dieses Medikament hat keine Infektionsrisiken und war seit den frühen 80er Jahren erhältlich. Es wurde bereits 1981/82 in klinischen Studien erfolgreich ohne größere Nebenwirkungen eingesetzt.

Für Patienten mit Hämophilie B und solchen mit erworbenem Blutgerinnungsfaktorenmangel stand als therapeutische Alternative zu PPSB-Konzentraten frisch gefrorenes Plasma zur Verfügung. Es wurde aus Einzelspenden hergestellt und hatte deshalb eine noch bessere Risiko-Nutzen-Relation als Kryopräzipitate. Hier gilt ebenfalls die Einschränkung, daß Patienten mit schwerer Hämophilie wegen der erforderlichen hohen Mengen (Nebenwirkung, Akkumulation des Risikos) nicht für die Behandlung mit diesem Medikament geeignet waren. Die Indikation galt daher nur für Patienten mit leichter und mittelschwerer Hämophilie B und insbesondere für Patienten mit erworbenem Gerinnungsfaktorenmangel.

2.2.2.2.3 Risikominimierende Maßnahmen; Indikationseinschränkungen

Die wesentlichen Maßnahmen zur Reduzierung des Hepatitis-Übertragungsrisikos und insbesondere die Indikationseinschränkungen für „high-risk"-Präparate werden in dem Artikel von Dr. Wilhelm Weise zur Hepatitis-Übertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs im Bundesgesundheitsblatt 22 Nr. 6/7 vom 23. März 1979 sehr gut zusammengefaßt. Die folgenden Schlußfolgerungen und Empfehlungen werden ausgesprochen:

„— Einhaltung der in den „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion" vorgesehenen Kriterien für die Spenderauswahl.

— Ausschließliche Verwendung HBsAg-negativen Blutes, wobei die Verwendung eines genügend empfindlichen Testsystems garantiert sein muß.

— Verwendung von Gerinnungspräparaten aus einzelnen oder nur wenigen Spenden (small-pool-Präparate). Dies sollte vor allem bei leichteren Formen der Hämophilie, die eine gelegentliche Substitutionsbehandlung erfordert, berücksichtigt werden.

— Prothrombin-Komplex-Präparate — vor allem Hochkonzentrate — sollten ausschließlich Hämophilie-Patienten verabreicht werden.

— Die Herkunft des Ausgangsmaterials für die Gewinnung sog. hepatitisgefährdenden Medikamente, wie z. B. den Gerinnungspräparaten, muß deklariert werden."

In diesem Artikel wurden auch die Leitsätze der ärztlichen Kommission der schweizerischen Hämophilie-Gesellschaft hinsichtlich der Hepatitisgefährdung durch Verabreichung von Gerinnungspräparaten menschlicher Herkunft dargelegt (vgl. auch Wiesmann, Bulletin des Eidg. Gesundheitsamtes Nr. 16 vom 29. April 1978). Sie lauten:

„— Sofern Präparate, hergestellt aus dem Plasma von unentgeltlichen Spendern aus Gebieten mit niedriger Hepatitishäufigkeit, in ausreichender Menge sowie gleichwertiger Qualität und Aktivität zur Verfügung stehen, sollen Präparate, hergestellt aus Plasma von Spenderpopulationen mit mutmaßlich höherer Verseuchung mit Hepatitis-Viren, nicht verwendet werden (ausgenommen bei Unverträglichkeitsreaktionen).

— Leichte und mittelschwere Fälle von Hämophilie A sowie Patienten mit von Willebrandscher Krankheit sind, da sie nur episodisch bluten, mit Small-Pool-Kryopräzipitaten zu behandeln. Der Einsatz von AHF-Hochkonzentraten ist nach Möglichkeit auf schwere Fälle von Hämophilie A und auf Hemmkörperhämophilie zu beschränken.

— Fibrinogenpräparate, hergestellt aus großen Plasmapools, dürfen nicht mehr verwendet werden. Sie sind zu ersetzen durch Small-Pool-Präparate von Fraktion I nach Cohn bzw. durch Small-Pool-Kryopräzipitate.

— Anreicherung von Faktoren des Prothrombinkomplexes (PPSB, Faktor IX-Konzentrate) sollen nur noch bei Patienten mit Hämophilie B verwendet werden.

— Die Herkunft des zu Gerinnungspräparaten verarbeiteten Plasmas ist zu deklarieren."

Daran anschließend schrieb Dr. Weise: „Die Berücksichtigung dieser Forderungen durch Gesundheitsbehörden, Blutspendedienste und Pharmaindustrie sowie der behandelnden Ärzte in Klinik und Praxis ist geeignet, die Hepatitis-Rate zu senken." Weiter empfahl er: „Länder mit geringer Hepatitishäufigkeit sollten nicht Vollblut oder Blutpräparate verwenden, die aus Gegenden stammen, in denen eine hohe Hepatitishäufigkeit vorliegt". Bei der Risikogruppe der Patienten, die Blut oder Blutprodukte im Rahmen größerer Operationen benötigen, war auch die Eigenblutspende bei wählbaren Operationen dazu geeignet, das Hepatitis-Risiko zu verringern. Dies belegte der Autor durch eine Untersuchung an kardio-chirurgischen Patienten. In der Gruppe der Autotransfundierten war die Hepatitis-Rate entscheidend gesenkt worden, schnellte aber wieder in die Höhe, wenn während oder nach der Operation aufgrund des Heilverlaufes der Einsatz von Gerinnungspräparaten erforderlich wurde.

Diesem Maßnahmenkatalog wäre nichts hinzuzufügen gewesen als die Empfehlung, hepatitissichere Hochkonzentrate als die wesentliche und entscheidende Alternative für nicht inaktivierte Hochkonzentrate einzusetzen und sie baldmöglichst verfügbar zu machen. PPSB hepatitissicher war 1976 vom BGA zugelassen und stand seither für Hämophilie B-Patienten und Patienten mit erworbenen Gerinnungsstörungen zur Verfügung. Nicht inaktivierte PPSB-Präparate hätten nach Auffassung des Untersuchungsausschusses spätestens ab Beginn des Untersuchungszeitraumes (1. Januar 1980) bei keiner der genannten Patientengruppen Anwendung finden dürfen. Ab 1981 war für Patienten mit Hämophilie A Behring Faktor VIII-HS zugelassen, dem 1983 weitere inaktivierte Faktor VIII-Präparate folgten.

Spätestens ab 1981 hatten auch andere Hersteller die Entwicklung von Thermoinaktivierungsverfahren eingeleitet. Der Direktor des RKI, Prof. Weise, bemerkte gegenüber Gesprächspartnern vom BKartA und vom Bundesverband der Ortskrankenkassen (BdO) im Mai 1981 (Vermerk BKartA vom 15. Mai 1981, G 3 — 432190 — Z — 5/81, S. 4), „andere maßgebliche Wettbewerber von Behring — Troponwerke, Immuno, Travenol — hätten angekündigt, mit entsprechenden Qualitäten auf den Markt zu kommen, wenn sich HS durchsetze."

2.2.2.2.4 Hochdosistherapie und Versorgungsnotstand

Faktor VIII-HS der Behringwerke war zwar als sehr wirksam hinsichtlich der Virusinaktivierung erkannt, doch das Verfahren der Pasteurisierung führte zu erheblichen Verlusten an Aktivität, die bis 40 % betrugen (Mitteilung der Behringwerke). In einem Schreiben der Behringwerke vom 23. Mai 1991 (Dr. Fischer/Str) an die Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) (Herrn Hubert Esdar) heißt es demgegenüber, „... der Plasmamehrbedarf (sei) infolge des Verlustes an Gerinnungsaktivität um ca. 40 % gestiegen." Bei einer flächendeckenden Anwendung von Faktor VIII-Präparaten, die diesem Verfahren unterworfen waren, hätte dies zu einem echten Versorgungsengpaß führen können. Das Problem durch vermehrtes Aufkommen an Plasma zu lösen, war kurzfristig nicht möglich und hätte weltweit große Anstrengungen bei der Spenderrekrutierung und dem Ausbau von Plasmapheresestationen erfordert. Eine Reduktion des Verbrauches hätte demgegenüber eine sofortige Wirkung gehabt, allerdings auf Kosten der medizinischen Versorgung der Patienten.

In Deutschland konnte aufgrund des gut ausgebauten Gesundheitssystems Faktor VIII so hoch dosiert werden, daß die Patienten mit der Dauersubstitution ein fast normales Leben einschließlich gelenkbelastender Sportarten führen konnten. Auch wegen der besonders in Deutschland von bestimmten Zentren propagierten Form der Behandlung der Hemmkörperhämophilie lag der Gesamtverbrauch, vorsichtig geschätzt, mehr als doppelt so hoch wie in vergleichbaren europäischen Nachbarländern und den USA. Eine Angleichung an den üblichen europäischen und US-amerikanischen Therapiestandard hätte bereits erhebliche Einsparungen gebracht, allerdings auf Kosten gewisser sozialer Freiheiten für die Betroffenen. Die langfristigen Behinderungen durch Blutungsereignisse hätten schlimmstenfalls denen der Hämophilen in anderen Ländern entsprochen. Eine Lebensgefahr resultierte daraus nicht. Es ist nicht bekannt, daß in den genannten Ländern die Lebenserwartung der Hämophilen kürzer gewesen wäre als in Deutschland. Dies wurde von den Sachverständigen bestätigt, die zur Hämophiliebehandlung in ihren Ländern vom Untersuchungsausschuß vernommen wurden. Prof. Solheim schilderte die Situation in Norwegen, wo 1981 konsequent auf Eigenversorgung umgestellt wurde, nachdem mehrere Hepatitis Non A/Non B-Fälle durch importiertes US-Plasma aufgetreten waren. Wegen des Verlustes an Aktivität, der schon bei der normalen Herstellung (ohne Inaktivierung) von Hochkonzentraten entsteht, wurden wegen der begrenzten Verfügbarkeit von einheimischem Plasma bis Ende der 80er Jahre in Norwegen ausschließlich Faktor VIII-Kryopräzipitate eingesetzt. Prinzipiell wurde nur bei Bedarf behandelt und lediglich bei längeren Blutungsepisoden für einen kurzen Zeitraum auf Dauersubstitution umgestellt. Dabei lag die Dosis mit durchschnittlich 1000 Einheiten, die bei einer Blutung verabreicht wurden, niedriger als in vergleichbaren Ländern. Der durchschnittliche jährliche Verbrauch lag vor 1984 bei 1,8 Einheiten pro Einwohner (Bundesrepublik Deutschland über 4 Einheiten pro Einwohner), von 1984 bis 1990 bei 2 Einheiten (WHO-Standard). Der niedrigere Verbrauch von vor 1984 war auf die Verschiebung von wählbaren chirurgischen Maßnahmen zurückzuführen. Nach Prof. Solheim bewegte sich die Lebenserwartung bei einem Einsatz von einer Einheit pro Einwohner auf dem Niveau der Normalbevölkerung. Eine Hochdosistherapie zur Inhibitorbehandlung wurde in Norwegen nicht durchgeführt. Die Dosis wurde maximal auf das 3fache erhöht, und wo dies

nicht ausreichte, wurde voraktivierter Faktor VIII oder Schweine-Faktor VIII verwendet.

In schriftlich dem Untersuchungsausschuß von Prof. H. Egli und Dr. H. H. Brackmann, den Leitern des weltweit größten Hämophiliebehandlungszentrums in Bonn, übermittelten „Anmerkungen zur sogenannten Hochdosierung" wird auf eine Entscheidung des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer vom 9. Dezember 1983 verwiesen, in der empfohlen wird, 3 200 Einheiten Faktor VIII/kg Körpergewicht/Jahr/Patient (im Mittel 224 000 Einheiten/Jahr/Patient) nicht zu überschreiten. Dies ist eine Marke, die in Deutschland von einigen Zentren überschritten (z. B. Bonn), von anderen unterschritten wurde. In den gleichen „Anmerkungen" berichten die Autoren über eine große prospektive amerikanische Studie, die den eigenen Erfahrungen entspräche, wonach Dosierungen von über 2 000 Einheiten/kg Körpergewicht/Jahr/Patient (ca. 140 000 Einheiten/Jahr) in der Lage sind, Gelenkveränderungen zu vermeiden. Diese Dosis liegt jedoch um 37,5 % unter der in Deutschland empfohlenen Dosis, was das Einsparungspotential deutlich aufzeigt, ohne daß gesundheitliche Beeinträchtigungen für den Patienten auftreten.

Kontrollierte Studien von Prof. Klaus Schimpf an erwachsenen berufstätigen Hämophilen mit schwerer Hämophilie hatten bei Behandlung mit 36 (3 mal 12) Einheiten Faktor VIII-Konzentrat (Hämophilie A) bzw. mit 18 (2 mal 9) Einheiten Faktor IX (Hämophilie B) pro kg Körpergewicht und Woche praktische Blutungsfreiheit ergeben (Schimpf et al., Die ambulante Dauerbehandlung der Hämophilie A (B), DMW 1976, S. 141 ff. und S. 233 ff.).

Daraus folgerte Prof. Schimpf, daß für die Bundesrepublik Deutschland „... eine Menge von 150 Mio. Einheiten Faktor VIII pro Jahr ausreichend (ist), auch wenn eine größere Zahl von Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Dauerbehandlung gesetzt würde." (Die Bedeutung der kontrollierten Selbstbehandlung für den Hämophilie-Patienten, Blut 1978, S. 63/68).

Entsprechend erklärte der Zeuge Prof. Klaus Schimpf, ehemals Hämophiliezentrum Heidelberg, vor dem Untersuchungsausschuß, daß bei schwerer Hämophilie A mit einer ambulanten Dauertherapie von „knapp 2 000 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht und Jahr" die Blutungsfreiheit hergestellt werden kann. Aufgrund der Vernehmung des Zeugen Prof. Wolfgang Schramm, Hämophiliezentrum München, konnte festgestellt werden, daß durchschnittlich 40 000 bis 60 000 Einheiten/Jahr/Patient ausreichen würden, um den Verblutungstod zu verhindern und dem Patienten eine normale Lebenserwartung zu ermöglichen. Mit einer solchen Mindestdosis wären gegenüber der von der Bundesärztekammer genannten Dosis Einsparungen von ca. 78 % möglich gewesen bzw. 64 % im Vergleich zu den ca. 140 000 Einheiten/Jahr/Patient, die gerade noch keine Körperschäden verursachen. Das Risiko des Verblutens war bei 40 000 bis 60 000 Einheiten/Jahr/Patient nicht höher anzusetzen als bei einer Hochdosistherapie, unter der es in einzelnen Fällen ebenfalls zu Blutungen kommen kann, wie die Autoren Prof. Egli und Dr. Brackmann in ihren „Anmerkungen" schreiben. Allerdings wäre die Therapie mit einer solchen Minimaldosis mit Einschränkungen in der körperlichen und sozialen Bewegungsfreiheit einhergegangen und hätte nicht ausgereicht, Gelenkschäden zu verhindern. Neben und parallel zur Hochdosistherapie zur Behandlung der Hemmkörperhämophilie, die vor allem von Prof. Egli und Dr. Brackmann propagiert wurde, gab es Therapieformen, die nur einen geringen oder keinen Mehrbedarf an Faktor VIII erforderten (FEIBA; Immunglobuline; Immunsuppressiva; Plasmapherese; s. o. Aussagen von Prof. Solheim).

Die Dauersubstitution wäre bei der notwendigen Reduktion des Konzentratverbrauchs um 40 % wahrscheinlich nur in Einzelfällen oder bei Kindern, die auf Grund des Körpergewichtes generell weniger benötigen, aufrechtzuerhalten gewesen. Wie vor den Zeiten der Hochdosistherapie üblich, hätte auf Behandlung bei Bedarf umgestellt werden müssen. Für eine kurze Zeit wäre dies hinsichtlich des Infektionsrisikos vertretbar gewesen, bis genügend hitzeinaktiviertes Material verfügbar gewesen wäre. Zu einem massenhaften Verblutungstod, wie verschiedentlich behauptet wurde, wäre es sicher nicht gekommen. Lediglich Einschränkungen der Lebensqualität und ein höheres Invalidisierungsrisiko hätten in Kauf genommen werden müssen. Die benötigten Produktionskapazitäten auszubauen, sollte für eine Firma, wenn die Nachfrage entsprechend steigt, kein großes Problem darstellen und in einem überschaubaren Zeitraum möglich sein. Zudem hätten Lizenzen an Konkurrenten vergeben werden können, bis sie in der Lage gewesen wären, eigene, vergleichbar wirksame Verfahren einzuführen.

2.2.3 AIDS

2.2.3.1 Das Virus

AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunmangel Syndrom) wurde erstmals 1981 von der amerikanischen Seuchenüberwachungsbehörde, Centers for Disease Control (CDC), beschrieben. Das Virus, das diese Erkrankung verursacht, wurde 1983 von einer Forschergruppe um den französischen Virologen Luc Montagnier am Institut Pasteur in Paris isoliert und von den Erstentdeckern zunächst Lymphadenopathie assoziiertes Virus (LAV) benannt. Es war von einem Patienten im AIDS-Vorstadium mit Lymphadenopathie aus einem vergrößerten Lymphknoten isoliert worden. Später wurde das Virus, das zwischenzeitlich auch LAV/HTLV III genannt wurde, in HIV (humanes Immundefizienz Virus) umbenannt. HIV ist ein Retrovirus, d. h. es besitzt das für diese Klasse der RNS-Viren typische Enzym Reverse Transkriptase. Nach Eindringen in die Wirtszelle und Freisetzung der viralen Nukleinsäure, ein sog. Plusstrang-RNS-Molekül, wird dieses mit Hilfe der Reversen Transkriptase (RT) in DNS umgeschrieben. Dieser für Retroviren typische Schritt des Informationsflusses von RNS zur DNS durchbricht das Dogma der Molekularbiologie, das besagt, daß der genetische Informationsfluß immer von DNS über

RNS zum Protein verläuft. Deshalb wird dieser Vorgang als Reverse Transkription, und das Enzym, das diesen Vorgang steuert, Reverse Transkriptase genannt. Die virale Erbinformation, die nun als DNS im Zellkern vorliegt, wird in einem folgenden Schritt in die DNS der Wirtszelle und damit in deren Erbinformation integriert. Das Virus wird in dieser Form als Pro-Virus bezeichnet und verhält sich prinzipiell wie ein normales zelleigenes Gen. Es unterscheidet sich von der zellulären DNS lediglich durch seinen Informationsgehalt und kann, ohne die Wirtszelle zu zerstören, nicht mehr eliminiert werden. Wenn sich die Zelle teilt, wird es sogar auf die Tochterzellen weitergegeben. Zur Virusvermehrung wird seine Erbinformation wie bei zellulären Genen üblich zunächst in RNS überschrieben (transkribiert) und anschließend im Zellplasma in Proteine übersetzt (translatiert). Die Bestandteile des Virus werden einzeln im Zellplasma angehäuft und an der Zellmembran zu fertigen Partikeln nach dem Baukastenprinzip zusammengesetzt. Bei der Ausschleusung des Virus aus der Zelle, die als Knospung (budding) bezeichnet wird, werden Teile der Zellmembran abgeschnürt, die zusammen mit darin eingelagerten viralen Proteinen die Hüllen für die Viren bilden. Bei den meisten Retroviren, insbesondere den sog. RNS-Tumorviren, tritt durch die Infektion keine direkte Zellschädigung ein, es kommt im Gegenteil zu einer nicht mehr kontrollierbaren Zellvermehrung, zu Tumoren.

Bei HIV ist dies jedoch anders. Durch noch ungeklärte Mechanismen verschmelzen infizierte Zellen und bilden mehrkernige Riesenzellen, sog. Syncytien. Diese sind funktionsunfähig und gehen unter. HIV gehört somit zu den lytischen Viren (die Zelle auflösende, zerstörende Viren). Der Vorgang der Zellyse führt im Patienten wie auch in der Zellkultur zu einem kontinuierlichen Verlust der bevorzugt infizierten T-Helfer-Zellen. HIV wird in die Gruppe der Lentiviren (langsame Viren) eingeordnet, da die Erkrankung, die es hervorruft, erst nach einer langen Latenzperiode von Monaten bis Jahren manifest wird. Dies ist ein gemeinsames Merkmal aller Lentiviren, die jedoch auch in ihrer Morphologie im Elektronenmikroskop, in ihrem Budding-Verhalten, in ihren immunologischen Charakteristika sowie in ihrem genetischen Informationsgehalt (Nukleinsäure-Sequenz) eng miteinander verwandt sind. In all diesen genannten Eigenschaften unterscheiden sie sich von den RNS-Tumorviren wie z. B. den Humanen T-Zell Leukämie-Viren, HTLV I und HTLV II. Zu den verwandten Lentiviren gehören das Pferdeanämie-Virus, das Enzephalitis-Arthritis-Virus der Ziegen und Viren der Immundefizienz bei Affen, bei Katzen und bei Rindern. Nachdem 1986 ein weiteres menschliches Immundefizienz-Virus aus westafrikanischen Patienten mit AIDS-Symptomen isoliert werden konnte, unterscheidet man heute zwei menschliche Immundefizienz-Viren HIV 1 und HIV 2, die eng miteinander verwandt sind.

Nachdem ungefähr Mitte der 80er Jahre die Nukleinsäure-Sequenzen mehrerer HIV 1-Isolate vorlagen und miteinander verglichen werden konnten, wurde festgestellt, daß sich alle in ihrer Sequenz unterschieden. Die Variabilität von HIV 1 und HIV 2 ist jedoch so groß, daß sich verschiedene Isolate aus ein und demselben Patienten um bis zu 5 % unterscheiden können. Aus diesem Grunde spricht man bei HIV nicht mehr von einem einheitlichen Virus, sondern von einer Quasi-Spezies. Durch diese hohe genetische Variabilität des HIV war es möglich nachzuweisen, daß das Isolat, das 1984 aus dem Labor Gallo als HTLV III publiziert wurde, identisch ist mit dem LAV-Isolat, das die französische Gruppe 1983 dem Labor Gallo zu Zwecken des Vergleiches und der Bestätigung der eigenen Ergebnisse zugesandt hatte. Seit Anfang der 90er Jahre, nachdem genügend viele Isolate sequenziert sind, um statistisch sichere Aussagen machen zu können, und die entsprechenden technischen Voraussetzungen vorhanden sind, können die Übertragungswege des Virus exakt nachvollzogen werden, d. h. es ist seither möglich (ca. 1990), durch Sequenzvergleiche (genetischen Fingerabdruck) des Empfänger- mit dem Spendervirus die Infektionsquelle aufzuspüren. Das Virus verändert sich in einem Patienten jedoch so schnell, daß dies nur gelingt, wenn die Virusisolate aus Spender und Empfänger nur kurze Zeit auseinanderliegen. Heutige Isolate können daher nicht mehr auf einen Spender der frühen 80er Jahre zurückgeführt werden.

HIV wird im wesentlichen durch homo- oder heterosexuellen Geschlechtsverkehr und durch Blut und Blutprodukte übertragen. Das Virus kann auch während der Schwangerschaft oder bei der Geburt von der Mutter auf das Neugeborene übertragen werden, wobei die Rate zwischen 15 und 30 % liegt. Während bei i. v. Drogenabhängigen die Übertragung durch benutzte Spritzen den Hauptausbreitungsweg darstellt, sind nur wenige Infektionen durch kontaminierte Kanülen bei ärztlichem Personal bekannt geworden, die sich damit verletzt oder gestochen haben. Das Virus hat eine Lipo-Proteinhülle und ist daher durch Chlorbleiche, 20 %igen Alkohol und Formalin schnell zu inaktivieren.

2.2.3.1.1 Krankheitsentstehung und -entwicklung (Pathogenese)

Nach Eindringen in den Körper infiziert das Virus Zellen, die ein bestimmtes Oberflächenmolekül, das CD4, tragen. Dazu gehören die T-Helfer-Lymphozyten (eine Untergruppe der weißen Blutzellen = Leukozyten), Makrophagen (Freßzellen) und von Makrophagen abgeleitete Zellen bestimmter Organe, wie die Langerhans-Zellen der Haut und Mikroglia-Zellen des Gehirns. Während Makrophagen durch ihre ständige Wanderung durch den Körper das bedeutendste Reservoir für die Verbreitung des Virus darstellen, ohne daran selbst zugrunde zu gehen, sind die T-Helfer-Zellen, die auch als T 4-Lymphozyten bezeichnet werden, der eigentliche zentrale Angriffspunkt der Viren, deren Zerstörung letztendlich zu den typischen Krankheitserscheinungen führt. Die T-Helfer-Zellen sind in der Lage, eindringende Infektionserreger, wie z. B. das HIV, als fremd zu erkennen und die spezifische Abwehr mit Antikörpern und mit zytotoxischen (zellzerstörenden) Zellen zu induzieren und zu steuern. Fällt dieser Teil der Immunüberwachung durch die HIV-Infektion aus, ist der Körper nicht nur der Infektion durch das Virus, sondern auch

allen anderen Krankheitserregern gegenüber „blind" und wehrlos. Es kommt zu den typischen opportunistischen Infektionen mit Erregern, die bei funktionierendem Immunsystem keinerlei krankmachendes Potential besitzen. Da vor allem die zellvermittelte (zytotoxische) und weniger die antikörpervermittelte Immunabwehr betroffen ist, herrschen solche opportunistischen Infektionen vor, die üblicherweise von zytotoxischen Zellen in Schach gehalten werden. Hierzu gehören Infektionen mit Viren, wie Zytomegalie-, Epstein-Barr-, Herpes simplex- und Papova-Viren (die z. B. die extrem seltene Erkrankung der progressiv multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) verursachen), Infektionen mit Bakterien wie Salmonellen, Pseudomonas, apathogene Darmbakterien, Tuberkulosebakterien und atypische Mykobakterien, mit Pilzen der Candida-Spezies, Kryptokokken und Aspergillen, und mit Parasiten wie Pneumocystis-carinii, Toxoplasma gondii und Kryptosporidien. Hinzu kommen opportunistische Tumore wie Kaposi Sarkome, Non-Hodgkin-Lymphome, Anal- und Rektum-Karzinome.

2.2.3.1.2 Die HIV-Krankheit

Die HIV-Infektion kann in vier Phasen eingeteilt werden: Die akute Phase, die asymptomatische Phase (Latenzperiode), die symptomatische Phase und der schwere Immundefekt, AIDS. Die akute HIV-Infektion beginnt in der Regel zwischen drei Wochen und drei Monaten nach der Infektion und kann bei etwa 20 bis 30 % der Infizierten beobachtet werden. Die Symptome sind unspezifisch und ähneln denen einer Grippe mit entsprechender Symptomatik und z. T. leichter Lymphknotenschwellung. Nach Tagen bis Wochen verschwinden die Symptome vollständig. Es folgt eine asymptomatische Phase, die über mehrere Monate bis Jahre dauern kann. Bei 70 % der Patienten kann es während dieser Phase gelegentlich zu generalisierten, persistierenden Lymphknotenschwellungen kommen, die mehr als drei Körperregionen betreffen und länger als drei Monate andauern. Die eigentliche symptomatische Infektion beginnt mit dem Stadium des AIDS-Related Complex (ARC), das wiederum Monate bis Jahre anhalten kann. Es ist gekennzeichnet durch das Auftreten unspezifischer Symptome wie Abgeschlagenheit, anhaltendes Fieber bzw. Fieberschübe, anhaltende Durchfälle und zunehmenden Gewichtsverlust. Hier können auch bereits erste Erscheinungen von opportunistischen Infektionen, wie z. B. orale Candidiasis in der Mundschleimhaut, bakterielle Infektionen, Hautveränderungen und Vorstadien von Tumoren wie die sog. Haarleukoplakie (weißliche Flecken am Zungenrand) auftreten. AIDS ist das Endstadium der HIV-Infektion und nach der Falldefinition der CDC charakterisiert durch das Auftreten lebensbedrohlicher opportunistischer Infektionen sowie typischer Tumoren wie das Kaposi Sarkom und malignen Lymphomen (Tumoren des Lymphsystemes). Bis auf die Inkubationsphase, die Zeit zwischen Infektion und der Ausbreitung des aus den infizierten Zellen freigesetzten Virus über die gesamte Blutbahn (Virämie), ist es möglich, in allen Phasen infektiöses Virus nachzuweisen. Die Bildung der Antikörper setzt erst nach der initialen Virämie ein und kann zwischen drei Wochen und bis zu sechs Monaten dauern. Die Antikörper schützen nicht vor einer Übertragung, d. h. trotz Antikörper sind die Patienten auch in asymptomatischen Phasen infektiös und können das Virus übertragen.

Das Virus besitzt effiziente Strategien, der Immunabwehr (spezifischen neutralisierenden Antikörpern und zytotoxischen Zellen) zu entkommen. Durch seine hohe genetische Variabilität verändert es sich im Organismus so schnell, daß ständig neue Antikörper gebildet werden müssen, um das Virus zu neutralisieren. Dies ist zur Zeit auch das größte Problem bei der Entwicklung eines Impfstoffes. Nach neuen Erkenntnissen überdauert und persistiert das Virus die Latenzphase (asymptomatische Phase) in den Lymphknoten des Patienten, wo es in einem zellulären Netzwerk festgehalten wird. Trotzdem kann es sich dort vermehren, und wenn die Lymphknoten nach Jahren erschöpft und ausgebrannt sind, kommt es zur erneuten massiven Aussaat des Virus im ganzen Körper, mit dem für AIDS typischen Anstieg des Virustiters in der Endphase, wenn keine oder nur noch wenige T4-Helfer-Zellen vorhanden sind.

2.2.3.2 Erkennbarkeit des Risikos

2.2.3.2.1 Wissenschaftlicher Erkenntnisfortschritt über AIDS und HIV in den Jahren 1980 bis 1985

(Die Zahlen in Klammern verweisen auf die chronologisch geordneten Auszüge aus den wissenschaftlichen Artikeln, die als Referenz benutzt werden und als „Chronologie" (Anhang 5.1) beigefügt sind).

2.2.3.2.1.1 Der Beginn

2.2.3.2.1.1.1 Die ersten Fälle mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie

Die amerikanischen Seuchenüberwachungsbehörden CDC berichteten erstmals im **Juni 1981** in ihrem international erscheinenden wöchentlichen Mitteilungsblatt „Morbidity and Mortality Weekly Report" (MMWR) über eine Häufung einer sehr seltenen Erkrankung bei fünf jungen Männern aus Los Angeles (1). Sie hatten schwere Lungenentzündungen, verursacht durch Pneumocystis-carinii, einem einzelligen Erreger, der üblicherweise nur bei sehr abwehrgeschwächten Personen Erkrankungen verursacht. Die Fälle waren alle im Zeitraum von **Oktober 1980 bis Mai 1981** beobachtet worden. Anlaß für den Bericht waren mehrere Eigentümlichkeiten, die diese fünf Fälle auszeichneten. Bei den Betroffenen handelte es sich, was für die Erkrankung sehr untypisch war, um junge, zuvor völlig gesunde homosexuelle Männer, die neben ihren schweren Lungenentzündungen noch Infektionen mit mehreren weiteren Erregern hatten. Alle hatten überstandene oder akute Infektionen mit Zytomegalie-Viren, die ebenfalls Lungenentzündungen hervorrufen können, sowie Entzündungen der Mundschleimhaut mit Candida albicans, einem Hefepilz. Zwei der fünf berichteten über häufi-

gen homosexuellen Kontakt mit vielen verschiedenen Partnern und alle fünf nahmen Inhalationsdrogen, die in der homosexuellen Szene zur sexuellen Stimulation benutzt wurden. Bei den Patienten bestanden keinerlei Vorerkrankungen, die auf eine besondere Anfälligkeit gegenüber den genannten Erregern hätten hinweisen können.
Infektionen mit Pneumocystis-carinii, einem Erreger, der seit 1955 (8,24) bekannt und mit entsprechenden Labormethoden einfach zu diagnostizieren ist (8), kommen üblicherweise nur bei unterernährten Kindern (6,9,24) und immunologisch vorgeschädigten Erwachsenen vor (1,6,8,9,12,24,25). Hierzu gehören Patienten mit bestimmten Tumorerkrankungen, insbesondere solchen, die die Abwehrzellen befallen, oder Patienten, die im Rahmen einer Tumorerkrankung oder einer Organtransplantation mit immunsupprimierenden Medikamenten behandelt werden (6,24). Niemals waren Übertragungen von Pneumocystis-carinii auf gesunde Personen beobachtet worden, die z. B. in engem Kontakt mit immunsupprimierten Infizierten gestanden hatten (6). Bei Untersuchung des Immunsystems wurden bei drei der Patienten gravierende Veränderungen festgestellt. Sie äußerten sich in einer stark reduzierten Anzahl an T-Lymphozyten, die eine unentbehrliche Rolle in der Immunabwehr spielen (1). Diese Zellen reagierten in entsprechenden Labortesten nicht mehr adäquat auf Fremdsubstanzen (1) und konnten somit ihre Aufgaben in der Immunabwehr nicht mehr voll wahrnehmen.

2.2.3.2.1.1.2 Die ersten Fälle mit Kaposi Sarkomen

Bereits einen Monat später berichteten die CDC in der MMWR über ein gehäuftes Auftreten von Kaposi Sarkomen und Pneumocystis-carinii-Pneumonien (PCP) unter homosexuellen Männern in New York und Kalifornien (2). Betroffen waren wieder junge homosexuelle Männer ohne sonstige Vorerkrankungen. Zwanzig stammten aus New York und sechs aus Kalifornien. Die Tumoren wurden während der vorausgegangen 30 Monate etwa ab **Ende 1978/Anfang 1979** beobachtet (2,17). Das Erscheinen dieses Tumors in dieser Patientengruppe war ebenso ungewöhnlich wie die Infektionen mit Pneumocystis-carinii (2). Kaposi Sarkome treten in Nordamerika und Europa nur in 0,021 bis 0,061 Fällen pro 100 000 Einwohner auf und betreffen klassischerweise vorwiegend Männer, die älter als 50 Jahre und osteuropäisch-jüdischer Herkunft sind (2,3,12,17). Diese, auch „klassische Kaposi Sarkome" genannten Tumoren sind meistens auf die unteren Extremitäten beschränkt und nehmen einen langsamen, häufig gutartigen Verlauf (3,12,22,26). Die Kaposi Sarkome, die bei den jungen homosexuellen Männern auftraten, waren jedoch über den ganzen Körper verteilt und befielen außer den Lymphknoten auch innere Organe (3,17,22). Der Verlauf war rasch fortschreitend (22), und die meisten der Patienten starben innerhalb von drei Jahren nach Erscheinen der ersten Tumoren (3). Ein ähnliches Ausbreitungsmuster und ähnlich aggressive Verläufe sind nur von einer besonderen lymphadenopathischen (die Lymphknoten befallenden) Form des Kaposi Sarkoms unter jungen Einwohnern bestimmter Gebiete in Zentralafrika bekannt (3,22,26). Disseminierte (über den ganzen Körper ausgebreitete) Formen des Tumors mit jedoch weniger aggressivem Verlauf wurden in Nordamerika und Europa nur bei Patienten beobachtet, die wegen einer Organtransplantation immunsuppressiv behandelt worden waren (3,22,26). Bei einer Überprüfung des gemeinsamen Tumorregisters der Universitätsklinken von New York wurde festgestellt, daß nur insgesamt drei Fälle in der gleichen Altersgruppe zwischen 1961 und 1979 an den beteiligten Kliniken vorgekommen waren (2). Neben ihren Kaposi Sarkomen hatten viele der Patienten noch zusätzlich schwere Infektionen, insbesondere mit Pneumocystis-carinii, Toxoplasma gondii, Amöben, Candida albicans und Kryptokokken, die bei Gesunden in der Regel keine Krankheiten verursachen (2,3,17). Auch hatten alle Patienten eine abgelaufene oder akute Zytomegalie-Virusinfektion (2,3,26).

Durch das lokal gehäufte Auftreten von Kaposi Sarkom-Fällen bei Männern unter 60 Jahren in New York und kurze Zeit später auch in kalifornischen Großstädten, errechnete sich zum Zeitpunkt **Januar 1982** unter der altersspezifischen homosexuellen männlichen Risikogruppe ein 100fach höheres Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (12). Dies, zusammen mit dem gleichzeitigen Auftreten von Pneumocystis-carinii-Pneumonien in der gleichen Risikogruppe, ließ vermuten, daß es sich hierbei um eine Epidemie mit identischer Ursache handelte (12). Die gemeinsame Grundlage, auf der die Erkrankungen entstanden, konnte nur eine tiefgreifende Immunsuppression sein (12). Berichte über eine genetische Prädisposition für Kaposi Sarkome unter homosexuellen Männern, die im **Juni 1982** erschienen (22,26), konnten durch eingehendere Untersuchungen entkräftet werden. Auch sprach die genetische Vielfalt der im Laufe der Zeit neu hinzugekommenen Risikogruppen gegen eine genetische Prädisposition.

2.2.3.2.1.1.3 Maßnahmen der CDC

Das Auftreten solch schwerer opportunistischer Infektionen und Tumoren bei jungen, zuvor völlig gesunden homosexuellen Männern, verbunden mit einer sehr hohen Sterblichkeitsrate (1,2), war so alarmierend, daß noch im **Juli 1981** bei den CDC eine Sondergruppe eingesetzt wurde (84). Sie wurde nach dieser neuartigen Erkrankungsserie „Kaposi Sarkome und opportunistische Infektionen" genannt und sollte die Ausbreitung und Ursachen der Erkrankung untersuchen (84). Die Sondergruppe richtete im **August 1981** bereits erste formelle Anfragen an staatliche Gesundheitsbehörden, um Meldungen über Verdachtsfälle zu erhalten. Ihre speziellen Überwachungs- und Berichtsmethoden bestanden darin, daß sie Fallberichtsvordrucke verschickte, die meldenden Ärzte telefonisch nach demographischen und klinischen Daten befragte, mit Epidemiologen an Zentren mit Tumorregistern zusammenarbeitete und auch vor Ort mit Leitern von großen Abteilungen für Infektionskrankheiten, Dermatologie und Onkologie in Kontakt trat (12).

Im **September 1981** wurde von der CDC-Sondergruppe zusammen mit Abteilungen des nationalen Krebsinstitutes, die für die Tumorbehandlung, Erforschung und Prävention von Krebsursachen zuständig waren, ein gemeinsamer Workshop beim nationalen Gesundheitsinstitut, National Institute of Health (NIH), durchgeführt (26). Hier wurde von Mitarbeitern der CDC über den aktuellen Sachstand berichtet, eine Aufgabenverteilung besprochen und spezifische Forschungsprojekte vorgeschlagen (26). Epidemiologische Untersuchungen und Forschungsprojekte zur Ursache von Kaposi Sarkomen und opportunistischen Infektionen, insbesondere über die Rolle der Zytomegalie-Viren, sollten in Angriff genommen werden (26).

2.2.3.2.1.2 Suche nach den Ursachen

2.2.3.2.1.2.1 Parameter der Immunsuppression

Im **Dezember 1981** wurde über die ersten Fälle von Pneumocystis-carinii-Pneumonien unter i. v. Drogenabhängigen berichtet, die keinerlei homosexuellen Aktivitäten nachgingen (6,12). Auch sie hatten, wie die Patienten zuvor, tiefgreifende Defekte in der zellvermittelten Immunantwort (6).
Noch im selben Monat erschienen mehrere Arbeiten, worin die den opportunistischen Infektionen und Tumoren zugrundeliegenden immunologischen Veränderungen näher untersucht wurden (5—9). Allen Patienten war gemeinsam, daß die für die zellvermittelte Immunabwehr wichtigen T-Lymphozyten stark dezimiert waren. Insbesondere war die Untergruppe der T4-Helferzellen (5—9) betroffen, die in den Körper eindringende Erreger erkennen und als zentrale Schaltstelle bei der Abwehr dieser Erreger fungieren. Die Untergruppe der T8-Suppressorzellen, die Abwehrreaktionen unterdrücken, war in der Regel nicht verändert bzw. zum Teil sogar leicht erhöht. Dies resultierte bei den Patienten in einer Umkehrung des T-Helfer-/T-Suppressorzellquotienten (5—9), der bei gesunden Personen im Bereich um 2 liegt (19). Bei den an Kaposi Sarkomen oder Pneumocystis-carinii-Pneumonie Erkrankten sank der Wert jedoch in der Regel unter 0,5 ab (19,21,22), während er bei Homosexuellen mit Lymphadenopathie zwischen 0,5 und 1,0 lag. Innerhalb der Risikogruppe der promiskuitiven Homosexuellen streuten die Werte in einem breiten Bereich und zeigten damit, daß immunologische Veränderungen nicht auf symptomatische Personen beschränkt waren (19). Die Spitze eines Eisberges wurde sichtbar (12). Die sogenannte humorale Immunabwehr, die auf der spezifischen Wirkung von Antikörpern beruht, war nicht betroffen (6,8,23). Zusätzlich zur Verringerung der T-Lymphozyten war eine immunologische Reaktionslosigkeit der Haut auf Fremdproteine (kutane Anergie) zu beobachten (5—9). In die Haut injiziert, rufen bestimmte Proteine an der Einstichstelle bei normaler Immunitätslage nach wenigen Tagen eine Rötung und Schwellung hervor, die bei den Betroffenen ausblieb. In Labortesten, bei denen die Funktion der Lymphozyten getestet wurde, zeigte sich, daß die Zellen nicht mit der üblichen Proliferation (Zellteilung und -vermehrung) auf Wachstumsfaktoren und Fremdeiweiß reagierten (5—9). Mit diesen Ergebnissen war erklärbar, warum diese Patienten mit üblicherweise harmlosen (opportunistischen) Erregern nicht mehr fertig wurden, mit denen jeder Mensch täglich konfrontiert wird, ohne daß irgendwelche Erkrankungen resultieren (8). Entsprechend wurden immer neue Erreger entdeckt, die bei diesen Risikopatienten schwere Infektionen verursachten (7, 8, 15, 30, 37, 39, 41, 42, 47), aber auch für diese Patientengruppe ungewöhnliche Tumoren, die mit Immunsuppression assoziiert sind (12, 13, 28).

2.2.3.2.1.2.2 Die Rolle von Zytomegalie-Viren

Ende des Jahres 1981 waren den CDC 180 Fälle mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie und/oder Kaposi Sarkomen gemeldet worden, wobei sieben bis zehn neue Fälle wöchentlich hinzukamen (9). Typischerweise waren junge homosexuelle Männer betroffen, von denen die meisten in großen Städten lebten und mehrere hundert verschiedene Sexualpartner hatten (8,9,88). Die meisten benutzten Inhalationsdrogen, sogenannte Poppers (Amylnitrate), (1, 8, 9, 12) und fast alle waren mit Zytomegalie-Viren infiziert (1, 2, 3, 5—12, 17, 26). Die Todesrate war erschreckend hoch und lag bei 40 % aller gemeldeten Patienten (2, 7—9, 12, 28, 34, 37). Von denen, die bereits zu Anfang gemeldet worden waren, waren 2/3 bereits verstorben (8, 28, 37).
Die eigentlichen Ursachen des Syndroms waren nach wie vor unbekannt. Aufgrund der hohen Durchseuchung der betroffenen Patienten mit Zytomegalie-Viren wurde vielfach die Hypothese vertreten, daß dieses Virus ursächlich die Immundefizienz und die Kaposi Sarkome verursachen oder zumindest dazu beitragen könnte (5, 7—12, 17, 24, 26). Zytomegalie-Viren waren zuvor schon mit dem klassischen Kaposi Sarkom in Verbindung gebracht worden (3, 8, 17, 26), waren bekannt dafür, Immunsuppressionen verursachen zu können (1, 3, 5, 6, 8, 9, 11), und konnten Monate nach der Infektion noch im Urin und in Samenflüssigkeit ausgeschieden werden (1, 5, 8). Eine chronische Immunsuppression durch Antigenüberladung, die durch permanente Reinfektion verursacht wurde, war deshalb nicht unwahrscheinlich (5, 8, 24, 44). Die Hypothese litt jedoch an einigen offensichtlichen Erklärungsschwierigkeiten. Sie erklärte nicht, warum nur wenige der Homosexuellen erkrankten, obwohl bis zu 94 % infiziert waren (5, 8, 9, 22). Sie erklärte ebenfalls nicht, warum dieses Syndrom so augenscheinlich neu war (8, 17, 25, 26). Homosexualität ist so alt wie die menschliche Geschichte, und Zytomegalie-Viren waren kein neues Pathogen (8). Zytomegalie-Viren führen zwar zu einer vorübergehenden Lymphadenopathie und Lymphopenie sowie auch zu einer Umkehrung des T-Helfer-/T-Suppressorzellquotienten aufgrund einer Reduktion der T-Helferzellen, doch beide Symptome normalisieren sich sehr schnell (1, 5, 6, 8, 9, 14, 32). Nie wurde eine generalisierte langdauernde Lymphadenopathie oder gar eine nicht mehr normalisierbare Verschiebung des T-Helfer-/T-Suppressorzellquotienten beobachtet (5, 32). Die einzige vernünftige Erklärung für dieses Phänomen wäre das Auftreten eines neuen virulenten und sehr pathogenen Zytomegalie-Virus-

stammes gewesen, der sich unter dieser Hochrisikogruppe der Homosexuellen und der intravenös Drogenabhängigen verbreitet hätte. Genetische Untersuchungen an Zytomegalie-Virus-Isolaten von Patienten mit Kaposi Sarkom oder Pneumocystis-carinii-Pneumonie zeigten jedoch die gleiche genetische Variabilität wie Isolate aus völlig gesunden Menschen (14, 35). Deshalb schied die Möglichkeit der Ausbreitung eines neuen mutierten virulenten Stammes aus. Die wahrscheinlichste Hypothese war, daß aufgrund der Immunsuppression die Zytomegalie-Virusinfektionen reaktiviert worden waren (5, 9, 12, 14, 32).

2.2.3.2.1.2.3 Die Rolle der Inhalationsdrogen

Die meisten betroffenen Homosexuellen führten nicht nur ein hoch promiskuitives Sexualleben mit mehreren hundert verschiedenen Sexualpartnern pro Jahr (1, 8, 20, 26, 68, 88), sondern benutzten auch in hohem Maße Inhalationsdrogen wie Amyl- und Butylnitrate, die wegen deren muskelrelaxierenden (erschlaffenden) und sexuell stimulierenden Wirkungen geschätzt wurden (1, 8, 9, 12, 14, 26, 27, 28, 68, 88). Von diesen Nitraten wurde berichtet, daß sie bei langdauerndem Gebrauch immunologische Veränderungen induzieren können, u. a. mit Reduzierung des T-Helfer-/T-Suppressorzellquotienten (9, 10, 14). Die gravierenden Veränderungen bei Patienten mit Kaposi Sarkomen und Pneumocystis-carinii-Pneumonien waren jedoch nicht damit vergleichbar. Es gab zwar eine epidemiologische Korrelation zwischen dem Gebrauch von Amylnitrat und Kaposi Sarkomen bzw. PCP, doch diese Korrelation konnte auch zufällig sein, da auch in bezug auf Promiskuität eine Korrelation bestand (14, 20). Mit Butylnitrat, einer Substanz mit gleicher Wirkung, die jedoch weniger häufig benutzt wurde, war keine Korrelation festzustellen (20). Nicht unbedeutend erscheint die Tatsache, daß Amylnitrat für viele Jahre bei Patienten mit Angina Pectoris, d. h. Patienten mit Herzkranzgefäßverengung, zur Gefäßerweiterung eingesetzt wurde. Keiner dieser Patienten hatte jemals Kaposi Sarkome oder opportunistische Infektionen entwickelt (20). Mit dem Auftreten neuer Risikogruppen, wie intravenös Drogenabhängige, die nie solche Inhalationsdrogen (Poppers) benutzt hatten, schied diese Erklärungsmöglichkeit für die Ursache letztlich aus (30, 31, 35, 38). Dies wurde auch durch das Auftreten von Kaposi Sarkomen bei französischen Homosexuellen belegt, die nie in den Vereinigten Staaten waren und nie in ihrem Leben Poppers benutzt hatten (18). Diese Arbeit erschien im **April 1982** und legte nahe, daß diese Erkrankung multifokal (viele Herde) war und in Frankreich einen von den USA unabhängigen Anfang nahm (18).
Im **September 1983** wurde die ursächliche Rolle von Nitraten endgültig durch experimentelle Arbeiten der CDC entkräftet (89). In ausgedehnten Tierversuchen konnte festgestellt werden, daß Inhalationssubstanzen auf Nitratbasis auch in sehr hohen Dosen, die über lange Zeiträume zugeführt werden, keinerlei immunschädigende oder immuntoxische Wirkungen haben.

2.2.3.2.1.3 Erste Fälle in Europa

Im **September 1981** erschien ein erster Bericht in der Zeitschrift Lancet über das Auftreten von Kaposi Sarkomen unter Homosexuellen in Europa (4). Die Fälle wurden in einer Klinik in Kopenhagen/Dänemark diagnostiziert. Es waren zwei homosexuelle Männer, von denen der eine im **Sommer 1980** Kontakt mit Homosexuellen in New York/USA hatte. Bei einem der Patienten war der Erkrankung Monate vorher eine generalisierte Lymphknotenschwellung vorausgegangen. Die Kontakte zu dem Homosexuellen-Milieu in New York veranlaßten die Autoren darüber zu spekulieren, ob der Erkrankung eine infektiöse Ursache zugrunde liegen könnte (4).
Ende des Jahres 1981 wurde der erste Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Fall bei einem Homosexuellen in England gemeldet, der ebenfalls, wie die dänischen Patienten, sexuellen Kontakt mit Homosexuellen in den USA hatte (11).
Bei einem Treffen über die AIDS-Epidemiologie in Europa, das im **Oktober 1983** mit Hilfe der WHO in Dänemark organisiert wurde, konnten Parallelen zur Entwicklung in den USA, aber auch eindeutige Unterschiede festgestellt werden (112). Neben der typischen Risikogruppe der homosexuellen Männer, die häufig Kontakte nach Amerika hatten, gab es eine große Zahl von AIDS-Fällen bei Nicht-Europäern, die aus zentralafrikanischen Ländern nach Europa eingewandert waren. Dabei war interessant, daß sich unter Afrikanern in England, die hauptsächlich aus West-, Ost- und Südafrika zugewandert waren, keine AIDS-Fälle finden ließen. Demnach schien das AIDS-Risiko in Afrika primär auf bestimmte Regionen Zentralafrikas limitiert zu sein. Weiter war auffallend, daß 1/3 der afrikanischen Fälle bei Frauen entdeckt wurde. Dies stand eindeutig im Gegensatz zur hohen Anzahl an Männern bei den übrigen europäischen Fällen. Deshalb wurde angenommen, daß AIDS von Zentralafrika in etwa zur gleichen Zeit nach Europa und den USA verschleppt wurde und sich dort jeweils unabhängig voneinander in neuen Risikogruppen auszubreiten begann. Auch gab es unter Europäern Einzelbeobachtungen von AIDS-Fällen, die **vor 1979**, dem Beginn der AIDS-Epidemie in den USA, datierten. Rückblickend trafen alle AIDS-Definitionen auf diese Fälle zu, und sie betrafen auch die gleichen Risikogruppen: Homosexuelle oder solche, die Reisen nach Zentralafrika durchgeführt hatten. Es wäre denkbar, daß durch die damals noch geringe Promiskuität, insbesondere unter den Homosexuellen, die Ausbreitung der Erkrankung zunächst verhindert wurde.

2.2.3.2.1.4 Ausdehnung des klinischen Krankheitsbildes

Ende 1981/Anfang 1982 verdichteten sich die Zeichen, daß der Erkrankung an Kaposi Sarkomen oder opportunistischen Infektionen unspezifische Krankheitsstadien Monate bis Jahre vorausgehen können, die sich in generalisierten Lymphknotenschwellungen, Fieber und Gewichtsverlust manifestieren (3—5, 8, 11, 12, 15, 16, 19—21, 23).
Im **Mai 1982** erschien in der MMWR ein Bericht über persistierende, generalisierte Lymphadenopathie bei

homosexuellen Männern. Die Fälle waren von den CDC bereits im **Februar/März 1982** nach entsprechenden Meldungen überprüft worden (21). Dementsprechend wurden über 57 homosexuelle Männer untersucht und epidemiologisch recherchiert, deren Lymphadenopathie im Mittel über 11 Monate andauerte. In der Regel waren mindestens drei Lymphknotengebiete betroffen. Die Patienten hatten weitere unspezifische Symptome wie Müdigkeit (70 %), Fieber (49 %), Nachtschweiß (44 %), Gewichtsverlust von mehr als fünf Pfund (28 %) und Hepato-Splenomegalie (Leber- und Milzvergrößerung) (26 %). Viele dieser Patienten hatten immunologische Veränderungen wie erniedrigte T-Helfer-/T-Suppressorzellquotienten, die unter 0,9 lagen, sowie immunologische Anergie der Haut. Da es für generalisierte Lymphadenopathien mehrere bekannte Ursachen gibt, wurde intensiv nach ihnen gefahndet. In keinem der Fälle konnte die Lymphadenopathie jedoch auf bekannte infektiöse oder sonstige Ursachen zurückgeführt werden (21).

Nach der im **Juni 1982** publizierten aktuellen Statistik der Fallzahlen, hatten die CDC bis zum **28. Mai 1982** Meldungen von 355 Fällen mit Kaposi Sarkomen und/oder schweren opportunistischen Infektionen (28). Ein Fall wurde als eine Erkrankung einer Person definiert, die entweder ein Biopsie-geprüftes Kaposi Sarkom oder eine Biopsie- bzw. Kulturgeprüfte lebensbedrohliche opportunistische Infektion hat. Die Person mußte, wegen der Abgrenzung zum klassischen Kaposi Sarkom, unter 60 Jahre alt sein und durfte keine Vorgeschichte einer zugrundeliegenden immunsuppressiven Erkrankung oder immunsuppressiven Therapie haben. Die Hauptrisikogruppen waren homosexuelle oder bisexuelle Männer (79 %) und intravenös Drogenabhängige, die entweder als heterosexuelle Männer (12 %), Männer mit unbekannter sexueller Orientierung (6 %) oder heterosexuelle Frauen (4 %) vertreten waren (28).
Die Zahl der AIDS-Fälle war Mitte **September 1982** auf 593 angestiegen, wie von den CDC in der MMWR mitgeteilt wurde (37). Dabei stellten die CDC fest, daß die bis dahin gültige Falldefinition nicht das volle Spektrum der AIDS-Manifestationen umfassen könnte (37, 84). Deshalb sollte bei der Überwachung auch auf unspezifische Laborparameter, die Symptome einer Immundefizienz anzeigen, und auf unspezifische klinische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und generalisierte persistierende Lymphadenopathie geachtet werden. In die Liste der zahlreichen AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen war auch die progressiv multifokale Leukoenzephalopathie (PML) aufgenommen, für die, wie für alle opportunistische Infektionen, galt, daß sie diagnostisch durch die Histologie oder Kultur hinreichend gesichert sein mußte (37, 84). Im **Dezember 1982** erschien im New England Journal of Medicine der Fallbericht über einen männlichen Homosexuellen mit PML, der eindeutig als AIDS-Fall eingestuft wurde (49). Neben Kaposi Sarkomen traten immer häufiger auch Non-Hodgkin-Lymphome, Anal- und Rektumkarzinome sowie Plattenepithelkarzinome in Erscheinung (12, 13, 27), weshalb sie ebenfalls in die AIDS-Definition aufgenommen wurden (37, 118). Aufgrund der schwierigen Abgrenzung gegenüber angeborenen Immundefizienzsyndromen zögerte man bei den CDC sehr lange, Kinder unter fünf Jahren in die Definition mitaufzunehmen (51, 74, 114, 118).

2.2.3.2.1.5 Unbekannte infektiöse Ursache

2.2.3.2.1.5.1 Lokale Häufung von Übertragungsfällen

Eine unbekannte infektiöse Ursache wurde bereits von Anfang an vermutet (3—5,13,20,22,24,25). Doch erst mit dem Bericht der CDC in der MMWR im **Juni 1982** über einen „Cluster" (lokale Häufung) von Kaposi Sarkomen und Pneumocystis-carinii-Pneumonien bei homosexuellen Männern in Los Angeles und Orange County/USA verdichtete sich die Hypothese, daß die dem Syndrom von Kaposi Sarkomen und opportunistischen Infektionen zugrundeliegende Immunsuppression auf ein unbekanntes infektiöses Agens zurückzuführen ist, das sexuell übertragen wird (29). Die CDC konnten in einem eng umgrenzten geographischen Gebiet 19 Patienten mit Kaposi Sarkom oder PCP ausfindig machen, die sexuellen Kontakt mit Partnern hatten, die selbst bereits erkrankt waren oder noch erkrankten (29). In einem Übersichtsartikel wurden im **Juni 1982** bereits Retroviren als Ursache für die erworbene Immunschwäche in die Diskussion gebracht (25).

2.2.3.2.1.5.2 Übertragung auf Einwanderer aus Haiti

Im **Juli 1982** wurde von den CDC über USA-Einwanderer aus Haiti als neuer Risikogruppe berichtet (30). Die Patienten waren von **April 1980 bis Juni 1982** hospitalisiert, drei hatten ihre Symptome bereits in Haiti (48). Alle Patienten waren männlich, zwischen 22 und 37 Jahren alt und heterosexuell. Intravenöse Drogenabhängigkeit war nur in einem von insgesamt 34 Fällen zu eruieren. Sie litten an schweren opportunistischen Infektionen und die Sterblichkeitsrate lag bei 50 %. Vermutet wurde die Übertragung eines infektiösen Agens auf Einheimische von US-amerikanischen Homosexuellen, die gerne in Haiti Urlaub machten (88). Eine andere Theorie besagte, daß ein infektiöses Agens von Afrika nach Haiti eingeschleppt wurde, denn viele Haitianer besuchen häufig ihre Herkunftsländer in Afrika (68, 88).

2.2.3.2.1.5.3 Übertragung auf Hämophilie-Patienten

Noch im **Juli 1982** wurde von den CDC über eine weitere wichtige neue Risikogruppe berichtet (31). Es handelte sich um Hämophilie-Patienten, die Faktor VIII in Form von Hochkonzentraten erhalten hatten. Diese erstmals beobachteten drei Fälle — der erste wurde im **Oktober 1981** diagnostiziert — der Übertragung des Immunschwächesyndroms durch Blutprodukte verstärkte den Verdacht, daß es durch ein infektiöses Agens verursacht wird, das ähnlich wie Hepatitis B durch sexuellen Kontakt und Blut und Blutprodukte übertragen werden kann (34, 35, 38, 63, 64, 66). Auch die Übertragung der Erkrankung bei i. v. Drogenabhängigen (6, 12, 32, 66), wahrscheinlich

über kontaminierte Nadeln, lieferte bereits Indizien für diesen Übertragungsweg. Aufgrund des Herstellungsprozesses der Faktor VIII-Hochkonzentrate kam als infektiöses Agens am wahrscheinlichsten ein Virus in Frage, denn nur Viren sind klein genug, um die verwendeten Filter zu passieren. Die Virushypothese wurde insbesondere in zwei Übersichtsartikeln, die im **September 1982** erschienen, favorisiert (34, 35). Viele Forscher vertraten die Ansicht, daß es sich dabei um ein völlig neues Virus handeln könnte, das erst vor kurzer Zeit entstanden oder in die menschliche Population eingebrochen war (34, 35). Verdächtigt wurden zu jenem Zeitpunkt menschliche T-Zell-Leukämieviren, die im Labor Gallo zuerst isoliert worden waren (35). Sie besitzen einen Tropismus (sie vermehren sich) für T-Helferzellen, die bei AIDS, wie das Syndrom mittlerweile genannt wurde, vermindert sind (35). Ferner waren bereits zu diesem Zeitpunkt Retroviren als Ursache eines Immundefizienzsyndroms bei Katzen bekannt. Im **Dezember 1982** mußten die CDC in der MMWR über neue AIDS-Fälle unter Hämophilie-Patienten berichten (50). Seit dem letzten Bericht im Juli des Jahres wurden vier weitere heterosexuelle Hämophilie A-Patienten entdeckt, die AIDS entwickelten, ohne sonstige Risikofaktoren zu haben (50). Alle waren Patienten mit schwerer Hämophilie, die große Mengen an Faktor VIII-Konzentraten benötigt hatten. Zusätzlich gab es einen Verdachtsfall bei einem 7jährigen Hämophilie-Patienten, der jedoch nicht den strengen CDC-Definitionen der AIDS-Erkrankung entsprach (50). Die Patienten waren Einzelfälle in ihren Städten, Staaten oder Regionen und hatten keinerlei gemeinsame Gewohnheiten oder Lebensumstände. Dies sprach dafür, daß sie über die landesweit verteilten Faktor VIII-Konzentrate infiziert worden waren und sich nicht bei Risikogruppen infiziert hatten, die sich in bestimmten Regionen konzentrierten (50). Eine definierte Charge oder Marke konnte als Ursache nicht identifiziert werden. Aufgrund dieser Fälle führten die CDC und die nationale Hämophilie-Stiftung (NHF) eine bundesweite Überwachung der Hämophilie-Behandlungszentren durch, um die Prävalenz der AIDS-assoziierten Erkrankungen während der zurückliegenden fünf Jahre exakt zu bestimmen und eine aktive Überwachung von AIDS und Hämophilie-Patienten zu ermöglichen (50).

2.2.3.2.1.5.4 Übertragung durch Bluttransfusionen

Im **Oktober 1982** wurde in der MMWR auch der erste Transfusions-AIDS-Fall gemeldet (43). Es handelte sich dabei um ein 20 Monate altes Kind, das wegen einer Rhesusinkompatibilität (Unverträglichkeit des Blutes des Neugeborenen mit dem der Mutter) mehrere Transfusionen mit Blutplättchen erhalten hatte. Einer der Spender wurde einige Zeit später als AIDS-positiv diagnostiziert. Da Monate zwischen der Transfusion und der Erkrankung des Spenders lagen, mußte davon ausgegangen werden, daß es bei dieser Erkrankung eine lange Inkubationsperiode gibt, in der noch keine Krankheitszeichen vorhanden sind. Die Personen mußten jedoch bereits während dieser Zeit als infektiös eingestuft werden. Nach Angaben der CDC standen zwei weitere Patienten unter Verdacht, durch Blut und Blutprodukte infiziert worden zu sein. Sie waren jedoch zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch unter Beobachtung.

2.2.3.2.1.5.5 Übertragung auf weibliche Sexualpartner und Kinder

Ende 1982 traten als neue Risikogruppen Kinder von AIDS-erkrankten Müttern, die vor, während oder kurz nach der Geburt infiziert worden waren, in Erscheinung (51) sowie weibliche Sexualpartner von Männern mit AIDS (38, 48). In einem Übertragungsfall auf eine Sexualpartnerin wurden 3 1/2 Jahre vor Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen unspezifische Prodromalsymptome diagnostiziert (38). Dies ließ bei dieser Erkrankung auf eine entsprechend lange, Jahre dauernde Inkubationszeit schließen.

2.2.3.2.1.6 AIDS und Vorstadien bei Hämophilen und Transfusionsempfängern: Virus- versus Antigenüberladungstheorie

Nachdem im **August 1982** bereits signifikante T-Zellveränderungen bei gesunden Homosexuellen (33) und i. v. Drogenabhängigen (32) mit hohem AIDS-Risiko gefunden worden waren, wurden ähnliche Untersuchungen auch an gesunden Hämophilie-Patienten durchgeführt (52). In vielen Publikationen, die Anfang 1983 und noch später im Laufe des Jahres erschienen, wurde ebenfalls über Verminderungen der T-Helferzellen und eine Inversion des T-Helfer-/T-Suppressorzellquotienten bei einem hohen Prozentsatz noch augenscheinlich gesunder Hämophiler berichtet (51, 53, 62, 65, 71, 76, 80, 97, 103). In einigen Arbeiten konnten die Veränderungen, ähnlich wie bei der Hepatitis B-Virusinfektion, mit der Menge an verabreichtem Faktor VIII-Hochkonzentrat korreliert werden (65, 76, 88, 105).

Kryopräzipitatempfänger, die vergleichbare Mengen erhalten hatten, waren in der Regel nicht betroffen (52, 53, 62, 80, 97), obwohl in späteren Arbeiten auch bei ihnen immunologische Veränderungen entdeckt wurden (88, 97, 103). Die Mehrzahl der Arbeiten, die im **Jahre 1983** von Hämophiliebehandlern publiziert wurden, fanden jedoch keine eindeutige Beziehung zwischen den immunologischen Veränderungen bei Hämophilen und der verabreichten Präparation oder der Menge (53, 62, 71, 81, 88, 96, 119). Von vielen Hämophiliebehandlern wurde postuliert, daß diese immunologischen Veränderungen nichts mit AIDS zu tun hatten, sondern auf einer antigenen Überladung durch die ungeheuren Mengen an Fremdprotein, die den Patienten im Laufe ihres Lebens zugeführt werden, beruhe (54, 55, 62, 88, 108, 119, 128). Dieses Argument ist jedoch nicht stichhaltig angesichts der Tatsache, daß Faktor VIII-Konzentrate bereits seit Mitte der 60er Jahre bei Hämophilen eingesetzt wurden (88,120), und daß Kryopräzipitate noch viel mehr undefiniertes Fremdprotein enthalten als hochgereinigte Faktor VIII-Konzentrate. AIDS hätte demnach schon vor 1981 bei Hämophilen in Erscheinung treten müssen. Tatsächlich wurde in einer Arbeit von Aronson, die im **Oktober 1983** erschien (Argumentations-

grundlage von Dr. Eibl (Immuno) bei der Anhörung des BGA im Stufenplanverfahren am 14. November 1983), in diese Richtung argumentiert (101). Er hatte in den Jahren, bevor AIDS diagnostiziert wurde, retrospektiv nicht wenige Pneumonietote unter Hämophilen festgestellt. Er schloß daraus, daß einige dieser Pneumoniekranken bereits Pneumocystis-carinii-Pneumonien gehabt haben könnten, ohne daß sie als solche, und damit als AIDS-definierend, erkannt worden wären. Dieses Argument wurde jedoch bereits in den frühen Publikationen der CDC in der MMWR ausgeräumt, wo eindeutig in retrospektiven Studien festgestellt wurde, daß PCP ohne bekannte zugrundeliegende immunsuppressive Erkrankung oder immunsuppressive Therapie vor der AIDS-Ära nicht aufgetreten sind (8, 17, 24, 25, 30, 63, 64, 106). Dies war auch durch die Anforderung von Pentamidin an die CDC, die dieses wichtige Medikament zur Behandlung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie verwalten, eindeutig nachvollziehbar (30, 63, 84). Die CDC sind **seit 1967** die einzige Institution in den Vereinigten Staaten, die Pentamidin den behandelnden Ärzten nach Anforderung zur Verfügung stellen darf (12, 84, 118). Danach ergab die Auswertung aller routinemäßig gesammelten Daten vom Januar 1967 bis November 1981, daß der aktuelle Ausbruch an PCP völlig neu und ungewöhnlich war (12). Während dieser Zeit wurde nur ein Patient gemeldet, bei dem keine zugrundeliegende Vorerkrankung festgestellt werden konnte (12, 120). Er hatte jedoch eine immunsuppressive Kortisontherapie, weshalb er nicht als AIDS-Fall klassifiziert werden konnte (120). Von den zu hunderten zählenden schweren Pneumonien, die Pneumocystis-carinii jährlich in den Vereinigten Staaten verursacht, waren fast ausschließlich Patienten betroffen, deren Immunität durch eine entsprechende Grunderkrankung oder eine immunsuppressive Therapie oder beides beeinträchtigt war (12). Gegen die Antigenüberladungstheorie sprach ferner, daß AIDS auch bei solchen Hämophilie-Patienten auftrat, die noch sehr jung waren und von daher noch nicht lange einer Antigenüberladung ausgesetzt waren (120). Auch der **Ende 1982** publizierte Transfusionsfall und viele andere bewiesen eindeutig, daß eine einzelne Dosis von Blut und Blutprodukten genügt, um AIDS zu übertragen (43, 115, 120).

Im **März 1983** wurden folgerichtig auf Grund des nunmehr begründeten Verdachts von den amerikanischen Gesundheitsbehörden, den Blutspendeeinrichtungen, den Hämophilieverbänden, den CDC und anderen Organisationen Richtlinien bzw. Empfehlungen herausgegeben, wie dem AIDS-Risiko bei Blut- und Plasmaspenden zu begegnen sei (66, 84).

Zum Zeitpunkt **Juni 1984** waren unter den Hämophilen in Europa acht AIDS-Fälle (davon einer mit Hämophilie B = Gerinnungsfaktor IX-Mangel) bekannt und 86 Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom (130). Während die Anzahl der AIDS-Fälle bei Hämophilen in den USA **Ende 1982** bei sieben lag, stieg ihre Zahl auf 16 im **Juni 1983** an und lag im **Dezember 1983** bei 21 Fällen, davon zwei mit Hämophilie B (106, 120). Für eine „zweite", zeitlich versetzte Epidemie unter den Hämophilie-Patienten sprach, daß die ersten Fälle mit einer Latenzzeit von 2 bis 2 1/2 Jahren nach dem Beginn bei den Homosexuellen aufgetreten waren (120). Dies entspricht exakt der Latenzzeit der Ausbreitung innerhalb der homosexuellen Population plus einem Zeitraum, der benötigt wird, um Plasmaspenden zu gewinnen, zu verarbeiten und als Produkte im Lande zu vertreiben (120). Parallel mit der zweiten Epidemie in den USA verlief die Entwicklung bei den Hämophilen in Europa und insbesondere in Deutschland, das zu 90 % von Faktorkonzentraten abhing, die aus amerikanischem Plasma hergestellt wurden. Auch hier wurde der erste AIDS-Fall unter der Risikogruppe der Hämophilen **Anfang 1983** gemeldet (109). Veröffentlicht wurde er im **Dezember 1983** von Frau Prof. L'age-Stehr, obwohl er anfänglich von den behandelnden Ärzten nicht als AIDS-Fall eingestuft wurde. Später wurde er allerdings in den offiziellen AIDS-Statistiken geführt (s. u. 2.4.2.3.1).

Im **Januar 1984** wurden neue Fallzahlen über AIDS bei Transfusionsempfängern publiziert. Danach waren 31 Transfusions-AIDS-Fälle bei Erwachsenen in den USA bekannt, sieben Fälle waren bei Kindern aufgetreten (114). Außerdem gab es 31 Fälle ohne Risikofaktoren, außer einer Transfusion im Zeitraum von fünf Jahren vor der Diagnose (115). Obwohl insgesamt die AIDS-Fälle mit einer hohen Dosis von Blut und Blutprodukten korrelierten, genügte bereits eine einzelne Gabe, um die Krankheit zu übertragen (115). Auch wurden viele Übertragungen von Spendern bekannt, die keine oder nur geringgradige AIDS-Symptomatiken aufwiesen (115). Dies ließ auf ein inapparentes (nicht in Erscheinung tretendes) Trägerstadium schließen (116). Im Gegensatz zu den Hämophilie-Patienten mit AIDS, die über das ganze Land verbreitet waren und jeweils als Einzelfälle auftraten, waren die Erkrankungen durch Transfusionen in den Städten konzentriert, die auch hohe Raten an AIDS unter den Risikogruppen der Homosexuellen und i. v. Drogenabhängigen hatten (115). Dies stimmt überein mit dem Verfahren, daß Bluttransfusionen in der Regel in den Orten verabreicht werden, in denen die Blutspenden gewonnen werden (98,115). Im Gegensatz dazu wird das Plasma für Faktor VIII- und IX-Konzentrate zwar in den großen Städten gewonnen, meist auch aus Hochrisikogruppen, jedoch nach der Verarbeitung an die Hämophiliezentren und Patienten im ganzen Land verteilt (106, 118, 120). Die Inkubationszeit konnte bei den Patienten mit Transfusions-AIDS relativ exakt durch den Transfusionszeitpunkt festgestellt werden; er betrug zwischen 15 und 57 Monate (115).

2.2.3.2.1.7 Kenntnisstand über die AIDS-Ursachen in Deutschland

Im **November 1982** wurden in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) die ersten beiden homosexuellen AIDS-Kranken in Deutschland von der Frankfurter Ärztin Prof. Dr. E.B. Helm publiziert (45). Einen Monat zuvor war in derselben Zeitschrift ein Übersichtsartikel über das Schwulen- oder „GRID-Syndrom" (Gay-related immunodeficiency syndrome), wie die AIDS-Erkrankung zeitweilig genannt wurde, erschienen, in dem alle Risikogruppen angeführt wurden, einschließlich der in der MMWR im Juli gemeldeten drei Hämophilie-Patienten (44). Über das Bundesgesundheitsblatt wurde im **Dezem-**

ber 1982 die deutsche Ärzteschaft über den aktuellen Sachstand bei AIDS informiert und darauf verwiesen, daß als wahrscheinlichste Ursache ein unbekanntes infektiöses Agens in Frage kommt, das ähnlich wie das Hepatitis B-Virus übertragen wird (47).

Im **Februar 1983** wurde im Deutschen Ärzteblatt (57) und im **April 1983** im Bundesgesundheitsblatt (68) eine Übersicht über die neue Erkrankung AIDS publiziert und erneut als Ursache ein unbekannter Erreger genannt (s. u. 2.4.2.2). Neun Fälle waren zu diesem Zeitpunkt offiziell in Deutschland bekannt, und die Autoren rechneten damit, daß die Zahl weiter zunehmen würde.

Im **März 1983** veröffentlichten die CDC Daten zur AIDS-Sicherheit von Hepatitis B-Impfstoffen (67). Da der gebräuchliche Hepatitis B-Impfstoff insbesondere aus Serum von Hochrisikospendern für AIDS gewonnen wurde, waren in der Öffentlichkeit Befürchtungen geäußert worden, daß durch diesen Impfstoff AIDS übertragen werden könnte. Aufgrund der Daten von über 200000 Impflingen konnten die CDC die Befürchtungen ausräumen.

Ähnliche Befürchtungen wurden auch in Deutschland geäußert, so daß **Mitte 1983** in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift eine Diskussion über die Sicherheit von Hepatitis B-Impfstoff entflammte (86, 87). Dabei wurde von Prof. Thomssen und Dr. Gerlich (Universität Göttingen) die Hypothese vertreten, daß nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, daß der unbekannte AIDS-Erreger das Herstellungs- und Inaktivierungsverfahren, das bei der Hepatitis B-Impfstoffgewinnung angewandt wurde, überlebt. Dem widersprachen die Professoren Brede, Präsident des PEI, Deinhardt, Leiter des Max von Pettenkofer-Institutes, Maass, Hygienisch-Bakteriologisches Landesuntersuchungsamt Westfalen, und Habermehl, Freie Universität Berlin. Sie behaupteten in gemeinsamen Erklärungen, daß die Inaktivierungsmaßnahmen ausreichten, die Hepatitiserreger und höchstwahrscheinlich den Erreger von AIDS zu inaktivieren. Gerade bei dem AIDS-Erreger gingen sie davon aus, daß er wenig resistent ist, da sie ihn zur Gruppe der Retroviren rechneten, die, wie von den HTLV bekannt war, den Herstellungsverfahren der Impfstoffe nicht widerstehen könnten. Auch deuteten die epidemiologischen Ergebnisse darauf hin, daß der Erreger labil sein mußte, da sonst erheblich mehr Fälle unter Hämophilie-Patienten hätten beobachtet werden müssen, die ständig Faktor VIII-Konzentrate erhielten. Das gleiche galt für Empfänger von Blutkonserven bzw. gefrorenen Plasmen und Erythrozytenkonzentraten.

2.2.3.2.1.8 Die Entdeckung des AIDS-Virus

Im **April 1983** behauptete Dr. Gallo vom Nationalen Krebsinstitut (NCI), Bethesda, USA, daß menschliche T-Zell-Leukämieviren (HTLV) als Ursache von AIDS in Frage kommen. Die Zahl der erfolgreichen Isolierungen aus AIDS-Patienten war jedoch sehr gering (69).

In einer im **Mai 1983** erschienenen Publikation der CDC in der MMWR wurde die Theorie, daß HTLV I oder II die Ursache von AIDS sein könnte, mit großer Vorsicht behandelt (70). Aufgrund der geringen Isolationsrate bei AIDS-Patienten vermuteten die Autoren vielmehr, daß es sich hierbei um ein weiteres opportunistisches Agens in immunsupprimierten Patienten handeln könnte. In der Arbeit fand auch Erwähnung, daß eine französische Forschergruppe am Institut Pasteur in Paris aus Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom ein HTLV-verwandtes Virus isoliert hatte.

Diese Arbeit erschien im **Mai 1983** in der Wissenschaftszeitschrift „Science" (72). Danach war es den Forschern um Luc Montagnier gelungen, ein T-lymphotropes (vermehrt sich in T-Lymphozyten) Retrovirus von einem Lymphadenopathie-Patienten mit AIDS-Risiko zu isolieren. Das Virus wurde fälschlicherweise zur Familie der menschlichen T-Zell-Leukämieviren gerechnet und war aufgrund der morphologischen Untersuchung im Elektronenmikroskop ein typisches C-Typ RNS-Tumorvirus. Weiterhin wurde das für Retroviren typische Enzym, die Reverse Transkriptase, bei diesen Viren in hoher Aktivität gemessen. Das Virus wurde vom Lymphknoten eines Patienten isoliert und konnte im Labor auf T-Lymphozyten von erwachsenen Spendern oder auf Nabelschnurlymphozyten kultiviert werden. Im Gegensatz zu den HTLV I und II, die zuvor von der Gruppe um Dr. Gallo isoliert worden waren, führte die Infektion der Lymphozyten nicht zu einem Wachstumsvorteil für die Zellen, sondern sie wurden, ganz im Gegenteil, durch die Vermehrung des Virus abgetötet. Danach ging logischerweise auch der Virustiter (erreichbare Verdünnungsstufen als relatives Mengenmaß) in der Kultur zurück. Deshalb vermuteten die Autoren, daß die Lymphknotenschwellung bei diesen Patienten nicht auf die Proliferation und damit die Vermehrung der Lymphozyten zurückzuführen sei, sondern auf eine Wirtsreaktion auf eine persistierende virale Infektion. Weitere Unterschiede zwischen dem neuen Isolat und HTLV I und II konnten in den Hauptkernproteinen entdeckt werden, die mit spezifischen Immunseren und Antikörpern miteinander verglichen wurden.

Im **September 1983** waren den CDC 2259 AIDS-Fälle gemeldet, 914 (41 %) waren gestorben. 1 % der Fälle waren Hämophilie-Patienten und 1 % Empfänger von Bluttransfusionen (90).

Ebenfalls im **September 1983** wurden auf der Konferenz über humane T-Zell-Leukämie-/Lymphom-Viren in Cold Spring Harbour/USA von der französischen Forschergruppe um Luc Montagnier die genaueren Charakteristika ihres Isolates von Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom vorgetragen (93). Sie schlugen nunmehr als vorläufige Terminologie den Begriff „Lymphadenopathie-assoziiertes Virus" 1 (LAV 1) vor. Sie hatten weitere Viren mit ähnlichen Charakteristika von Patienten mit AIDS isoliert, für die sie den Begriff „Immundefizienz-assoziiertes Virus" 1 und 2 (IDAV 1 und 2) vorschlugen. Sie konnten zeigen, daß es sich bei diesen Viren um eine neue Virusklasse handelte, die klar von den menschlichen T-Zell-Leukämieviren (HTLV) unterschieden werden konnte. Die Viren zeigten einen selektiven Tropismus für T-Helferzellen und einen leichten zytopathischen Effekt in Zellen, die aktiv Virus produzierten. Aufgrund immunologischer Kriterien stellten sie bei diesen Viren eine größere Verwandtschaft mit einem Pferde-Retrovirus, dem „equine infectious anemia vi-

rus" (EIAV) fest, als mit den HTLV, was auch, in bezug auf HTLV, durch genetische Vergleiche anhand der Sequenz der Erbinformation festgestellt wurde. Die Morphologie der reifen Viren war eindeutig unterschiedlich von HTLV (entgegen ihrer ersten Publikation), deren Kern mit 92 Nanometern deutlich größer war als der von LAV mit 42 Nanometern. Auch darin glich das von ihnen neu entdeckte Virus eher dem tierischen EIAV. Diese Viren waren damals innerhalb der Retrovirusfamilie noch nicht sicher klassifiziert.

Nachdem eines der IDAV-Isolate von einem Hämophilie B-Patienten mit AIDS stammte, konnten Serumproben von ihm auf Antikörper gegen IDAV zurückverfolgt werden. Die erste Serumprobe, die positiv reagierte, stammte vom **Juni 1981**. Der Patient entwickelte AIDS-Symptome allerdings erst **Anfang 1983**, was auf eine minimale Inkubationsperiode von 18 Monaten zwischen Infektion und der Entwicklung von AIDS schließen ließ. Sein Bruder, ein Hämophilie B-Patient, der wie er amerikanisches Plasma ab **etwa 1980** bekommen hatte, hatte ebenfalls Antikörper gegen IDAV. Auch aus seinen Blutlymphozyten konnte ein identisches Retrovirus isoliert werden. Er war allerdings zum damaligen Zeitpunkt noch gesund und seine Immunitätslage war normal. Bei der Untersuchung der Ausbreitung von LAV-verwandten Retroviren in der französischen Population wurden Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom (LAS = AIDS-Vorläuferstadium), AIDS-Patienten, gesunde Homosexuelle und Kontrollpersonen ohne Risikofaktoren auf Antikörper gegen LAV 1 untersucht. Von den LAS-Patienten wurden 63 % positiv getestet, von den AIDS-Patienten 20 %, von gesunden Homosexuellen 17,5 % und von gesunden Kontrollpersonen 1,9 %. Der niedrige Anteil an Positiven bei den AIDS-Patienten war nach Ansicht der Autoren darauf zurückzuführen, daß sie sich in einem späten Krankheitsstadium befanden, in dem die Antikörperproduktion gestört sein konnte. Bei Untersuchung von vier Seren, die von Dr. Donald Francis von den CDC übersandt worden waren und von kalifornischen AIDS-Patienten stammten, waren zwei positiv auf Antikörper gegen LAV, was für die Ausbreitung desselben Virus unter amerikanischen AIDS-Patienten spricht.

Bei einer Gegenkontrolle auf HTLV I-Antikörper konnten dagegen nur bei 14 % von LAS-Patienten und 3 % von gesunden Homosexuellen positive Reaktionen entdeckt werden. Weitere Unterschiede zwischen LAV-verwandten Viren und HTLV lagen nach Ansicht der Autoren darin, daß LAV eine größere Stabilität hat, was auch erklären würde, daß diese Viren Reinigungsschritte überstehen, die bei der Herstellung von Blutpräparaten aus menschlichem Plasma zur Anwendung kommen. Auch besaß das neu entdeckte Virus im Gegensatz zu HTLV kein onkogenes (tumorerzeugendes) Potential. Für die Bedeutung des Virusisolates bei der Ursache von AIDS sprach nach Ansicht der Autoren, daß das Virus in der Mehrzahl der kultivierten Lymphozyten von Lymphadenopathie-Syndrom-Patienten und AIDS-Patienten nachgewiesen werden konnte, das Virus sich nur in den T-Helferlymphozyten vermehrte, exakt den gleichen Zellen, die bei AIDS schwer dezimiert sind, und daß serologische Untersuchungen zeigten, daß die meisten Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom mit LAV-verwandten Viren infiziert waren, während nur wenige Antikörper gegen HTL-Viren trugen. Auch die Tatsache, daß LAV 1 wahrscheinlich durch Blut und Blutprodukte übertragen wurde, sprach für seine ursächliche Rolle bei AIDS. Die hohe Präsenz des Virus in Risikogruppen wie gesunden Homosexuellen, die zahlreiche Partner hatten, deutete ebenfalls auf eine solche Rolle hin.

Im **Dezember 1983** erschien eine Publikation von Abraham Karpas aus Cambridge, dem es gelungen war, aus Blutzellen von AIDS-Patienten ein neues Retrovirus zu isolieren, das ähnlich dem französischen Isolat war und sich klar von HTLV unterschied (110). Er nannte es später deshalb C-LAV (für Cambridge).

Weitere Kongreßbeiträge von der französischen Arbeitsgruppe erschienen im **November 1983** und **Februar 1984**, in denen LAV 1 als menschliches T-lymphotropes Retrovirus charakterisiert und seine mögliche Rolle für AIDS herausgestellt wurde (nicht zitiert).

Einen großen Teil der Arbeiten, die im **September 1983** auf dem Symposium in Cold Spring Harbour erstmals der Öffentlichkeit präsentiert worden waren, stellte die französische Gruppe durch ihre Veröffentlichung in der Zeitschrift „Lancet" im **April 1984** einem größeren Publikum vor (122). Außer aus dem schon bekannten Geschwisterpaar mit Hämophilie, wovon einer AIDS hatte, konnte das Virus auch aus einem Homosexuellen, einem Einwohner von Haiti und einer Frau aus Zaire, die alle AIDS-Symptome hatten, isoliert werden. Von gesunden Spendern war es nie gelungen, unter gleichen Bedingungen diese Viren zu kultivieren. Der Virustropismus für T-Helferlymphozyten war höchst spezifisch, denn Versuche, sie auf anderen Zellen einschließlich T-Suppressorzellen zu kultivieren, waren fehlgeschlagen.

Einen Monat später, im **Mai 1984**, erschienen in der Wissenschaftszeitschrift „Science" hintereinander drei Arbeiten aus dem Labor Gallo über die Isolierung eines neuen Virus der HTLV-Familie aus einer Reihe amerikanischer AIDS-Patienten (123—125). Im ersten Artikel wurde über den Nachweis, die Isolierung und kontinuierliche Produktion von zytopathischen Retroviren von Patienten mit AIDS und Prä-AIDS berichtet (123). Die Autoren hatten ein Zellsystem etabliert, das es ihnen erlaubte, menschliche T-lymphotrope Retroviren aus Patienten mit AIDS oder AIDS-Vorläufersymptomen kontinuierlich in großer Menge zu kultivieren. Die Viren gehörten nach Ansicht der Autoren eindeutig zur HTLV-Familie und wurden deshalb, nachdem bereits HTLV I und II bekannt waren, als HTLV III bezeichnet. Sie unterschieden sich jedoch von HTLV I und II dadurch, daß sie einen spezifischen zytopathischen Effekt induzierten, der sich in Riesenzellen zeigte, die aus mehreren Einzelzellen verschmolzen und deren Zellkerne sich in charakteristischer Ringform anordneten. Damit war es möglich, diese Zellkulturen und diese Riesenzellbildung als Indikator für die Anwesenheit von HTLV III in klinischen Proben zu benutzen. Dies unterschied sie von den beiden anderen HTLV-Mitgliedern. Mehr als 85 % der Serumproben von Patienten mit AIDS reagierten mit Proteinen von HTLV III. Die Autoren wiesen darauf hin, daß bereits zuvor am Institut Pasteur LAV 1 bei AIDS- und Lymphade-

nopathie-Syndrom-Patienten entdeckt worden war, das sich ebenfalls von HTLV I und II unterschied. Deshalb könnten sie nicht ausschließen, daß HTLV III und LAV 1 miteinander verwandt sind. Die von den französischen Forschern zuerst vorgenommene, dann aber nach näherer Untersuchung wieder zurückgenommene Einordnung in die Familie der HTL-Viren, führten sie auf mangelhafte Charakterisierung des französischen Isolates zurück. In den anderen direkt anschließenden Arbeiten wurde berichtet, daß HTLV III bei einem hohen Prozentsatz von Patienten mit AIDS-Vorstadien (86 %), bei klinisch gesunden Müttern von jungen AIDS-Patienten (75 %) und bei Erwachsenen mit AIDS (30 %) gefunden werden konnte (125). Klinisch normale Homosexuelle waren zu 4,5 % infiziert, während normale heterosexuelle Blutspender nicht infiziert waren (125). Dieses neue Virus sei Mitglied der HTLV-Familie, wie aufgrund der antigenetischen Kreuzreaktivität mit HTLV I und II, dem zytopathischen Effekt in T-Lymphozyten und der morphologischen Erscheinung im Elektronenmikroskop festgestellt worden sei. Auch sei die Größe bestimmter struktureller Proteine vergleichbar mit der der anderen Mitglieder der HTLV-Familie (124). Wie sich später herausstellte, waren diese Ergebnisse falsch, denn das AIDS-Virus gehört wie EIAV zur Gruppe der Lentiviren und nicht zu den HTL-Viren.
In einer im **Juni 1984** erschienenen Arbeit der französischen Arbeitsgruppe wurde von einer ähnlichen Verbreitung von LAV-Antikörpern wie von HTLV III-Antikörpern bei Patienten mit AIDS oder bei AIDS-Risikogruppen berichtet (126). In der darauffolgenden Ausgabe derselben Zeitschrift berichtete die französische Gruppe die Isolierung von LAV aus einem zairischen verheirateten Paar, wobei ein Partner AIDS, der andere Vorstadien hatte (127). Dies sowie die weite Verbreitung von Antikörpern gegen LAV bei afrikanischen AIDS-Patienten stützte die Hypothese, daß das Virus das ätiologische Agens von AIDS ist. Die Gruppe hatte in der Arbeit angekündigt, daß sie zum Berichtszeitpunkt untersuche, ob HTLV III und LAV identische Viren sind. Auf Grund der genetischen Variabilität der menschlichen Immundefizienz-Viren (HIV), wie die AIDS-Viren später wegen der Auseinandersetzungen der Gruppen Montagnier und Gallo um das Erstentdeckungsrecht genannt wurden, können Isolate aus verschiedenen Personen genetisch nicht identisch sein. Dies war aber bei LAV 1 und HTLV III der Fall, womit bewiesen war, daß das Labor Gallo das französische Isolat kultiviert und publiziert hatte. Es war ihnen Monate zuvor von Montagnier zum Zwecke der Charakterisierung und Bestätigung zugesandt worden. Noch im **Juni 1984** erschien eine weitere Arbeit aus dem Labor Gallo zur weiten Verbreitung von HTLV III-Antikörpern bei AIDS-Patienten.
In einer Arbeit, die im **Juli 1984** von der Gruppe um Montagnier publiziert wurde, konnte der selektive Tropismus (Bevorzugung einer Wirtszelle) von LAV 1 für T-Helferzellen nachgewiesen werden (122), und in einer zweiten Arbeit, die auf gemeinsamen Arbeiten von der französischen Gruppe und Mitarbeitern der CDC beruhte, wurde der Infektionsweg von LAV von einem Blutspender auf einen Empfänger nachgezeichnet (132). Die Autoren stellten fest, daß der endgültige Beweis, daß LAV oder irgendein anderes Agens die Ursache von AIDS ist, Studien verlangt, die das moderne Äquivalent der Koch'schen Postulate kumulativ erfüllen. Dazu gehört: erstens, daß ein Indikator (Virus, virales Protein oder virale Nukleinsäure) bei allen oder fast allen Patienten mit AIDS oder mit Zeichen oder Symptomen, die häufig AIDS vorausgehen, gefunden werden muß, zweitens, daß Antikörper gegen das gleiche Virus sich in konstanter zeitlicher Beziehung zur Entwicklung von AIDS bei diesen Patienten bilden müssen, und drittens, daß die Übertragung desselben Virus auf ein nichtinfiziertes Versuchstier oder einen nichtinfizierten Menschen gezeigt werden muß mit nachfolgender Entwicklung der Erkrankung. Die Isolierung von LAV bei einem hohen Prozentsatz von AIDS-Patienten und Patienten in Vorstadien sowie die Identifizierung von LAV-spezifischen Antikörpern in denselben Gruppen, bei gleichzeitigem Fehlen des Nachweises bei Personengruppen mit niedriger AIDS-Prävalenz, trugen wesentlich zur Erfüllung der ersten beiden Postulate bei. Die Isolierung desselben Retrovirus vom Blut eines Spenders und des Empfängers des Spenderblutes, einer Person mit sonst keinem anderen Risiko für die Infektion, erfüllte, nachdem sich AIDS bei der Empfängerperson entwickelt hatte, eindeutig das dritte Postulat. Da es sich bei der vom Labor Gallo berichteten Verbreitung von HTLV III und HTLV III-Antikörpern um identische Risikogruppen gehandelt hatte, gingen die Autoren davon aus, daß beide Viren die Ursache von AIDS sind bzw. es sich um ein und dasselbe Virus handelt (134).
Im **August 1984** veröffentlichten P. Wernet, F. Barré-Sinoussi, J.C. Chermann, H.H. Brackmann, H. Egli et al. eine Studie über das Vorkommen von LAV-Antikörpern (später HTLV III- bzw. HIV-Antikörper genannt) bei einem Kollektiv von 164 Hämophilie-Patienten, die im Bonner Hämophiliezentrum bzw. an der Universität Tübingen behandelt wurden. 109 dieser Patienten erhielten bis zu diesem Zeitpunkt ausschließlich nichthitzeinaktivierte Präparate (65 % LAV-positiv). 26 Patienten erhielten in den letzten 6 bis 24 Monaten Behring HS (38 % LAV-positiv). Insgesamt wurden 29 Patienten ausschließlich mit Behring HS (17 Patienten) oder dampfsterilisiertem Immuno TIM 3 (12 Patienten) behandelt. Keiner dieser Patienten war LAV-positiv.
Die Autoren dieser Studie faßten zusammen:
1. LAV 1-Antikörper lassen sich bei Hämophilie-Patienten häufig nachweisen.
2. Bei der Behandlung mit feucht- oder dampferhitzten Faktor VIII-Konzentraten kam es zu einer auffälligen Abwesenheit („striking absence") von LAV 1-Antikörpern.
3. Die in der Stichprobe analysierten Lymphozyten-Oberflächenmarker zeigten bei LAV-positiven und -negativen Patienten keine signifikanten Unterschiede.

2.2.3.2.2 Eckpunkte des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes 1980 bis 1985

Der aus der allgemein zugänglichen, veröffentlichten, wissenschaftlichen und medizinischen Literatur entnommene Erkenntnisfortschritt über AIDS und HIV in den Jahren 1980 bis 1985 (s. o. 2.2.3.2.1) wurde

im Rahmen einer Anhörung durch die Sachverständigen Dr. Donald P. Francis, Ende der 70er/Anfang der 80er Jahre Mitarbeiter der CDC in Atlanta/USA, Prof. Jean Claude Chermann, bis 1987 am Pasteur-Institut, Paris, Prof. Abraham Karpas, Universität Cambridge, und Prof. Helga Rübsamen-Waigmann, bis 1993 Direktorin des Chemotherapeutischen Forschungsinstitutes Georg-Speyer-Haus, Frankfurt a. M., bestätigt. Dr. Francis war als Epidemiologe maßgeblich an der Erstbeschreibung des neuen Krankheitsbildes AIDS und dessen epidemiologischer Erforschung beteiligt. Prof. Chermann, Prof. Karpas und Prof. Rübsamen-Waigmann leiteten als anerkannte Retrovirologen Arbeitsgruppen, die das AIDS-Virus 1983 entdeckten bzw. in ihrem Land als erste isolierten.
Die schriftlich, zur Vorbereitung ihrer Vernehmung von den Sachverständigen Dr. Francis, Prof. Karpas und Prof. Rübsamen-Waigmann verfaßten Gutachten sind als Anlage im Teil 4.1 als Dokumente 1 bis 3 dem Bericht beigefügt.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Mitte 1982, jedoch **spätestens im Dezember 1982**, der Verdacht substantiiert begründet war, daß AIDS eine Infektionskrankheit ist. Dies beruhte im wesentlichen auf einem von den CDC beobachteten „Cluster" (Häufung) von AIDS-Erkrankungsfällen unter Homosexuellen in San Francisco und Orange County, die alle miteinander sexuellen Kontakt hatten. Weiterhin bestätigte das Auftreten neuer Risikogruppen, wie den Hämophilen, Haitianern und Kindern infizierter Mütter, bis zum Dezember 1982 — neben den zuvor schon bekannten Homosexuellen und i. v. Drogenabhängigen — den Verdacht. Alle anderen Erklärungsversuche, insbesondere die Theorien über die Inhalationsdrogen (vgl. 2.2.3.2.1.2.3) und die Antigen-Überladung als Ursache von AIDS schieden damit aus. Die Theorie besagte, daß bei Homosexuellen durch die Deponierung von Sperma im Enddarm dieses über kleine Schleimhautverletzungen in die Blutbahn gelangen und damit eine Immunreaktion auslösen könnte. Durch permanente Beladung mit diesem Fremdeiweiß wäre das Immunsystem irgendwann überlastet, und es würde zusammenbrechen. Eine weitere Belastung des Immunsystems käme durch die permanenten Virusinfektionen der Homosexuellen hinzu, die, wie vor der AIDS-Ära schon beobachtet wurde, an ständigen Infektionen des Enddarms litten (Gay Bowel Disease). Lediglich bei den Hämophilie-Patienten konnte ähnlich argumentiert werden, da anfänglich insbesondere diejenigen betroffen waren, die an einer schweren Hämophilie litten und sehr große Mengen Blutgerinnungsfaktor-Konzentrate benötigten. Zur Stichhaltigkeit dieses Erklärungsansatzes wurde bereits unter 2.2.3.2.1.6 ausführlich Stellung bezogen.

Ende 1982, **spätestens im März 1983** war der Verdacht begründet, daß der vermutliche AIDS-Erreger durch Blut und Blutprodukte übertragbar ist. Dies beruhte auf der beobachteten Übertragung der Erkrankung auf Hämophile, die außer der Behandlung mit Faktor VIII-Hochkonzentraten keine Risikofaktoren hatten, und dem ersten Transfusions-AIDS-Fall bei einem Säugling, der Ende 1982 publiziert worden war. Daraufhin wurden im März 1983 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zusammen mit den CDC Empfehlungen für Blutbanken und Plasmapherese-Zentren herausgegeben, wie das AIDS-Risiko durch Blut und Blutprodukte zu verringern sei.

Aufgrund der Übertragung des Krankheitssyndroms durch Blut und Blutprodukte lag für viele Forscher Ende 1982/Anfang 1983 der begründete Verdacht vor, daß die primäre Ursache von AIDS ein Virus sein mußte. Bei der Herstellung der Blutprodukte wird zur Sterilisierung des Präparates ein Filtrationsschritt am Ende des Prozesses eingeschaltet, mit dem zelluläre und bakterielle Erreger zurückgehalten werden. Nur Viren können die Poren dieser Filter passieren. Demnach mußte die Infektiosität der Produkte auf ein Agens zurückgehen, das die Größe von Viren hatte. Kleinere Krankheitserreger als Viren waren zum damaligen Zeitpunkt nicht bekannt. Nichtinfektiöse Agenzien waren aufgrund der epidemiologischen Datenlage äußerst unwahrscheinlich. Die Übertragungswege für AIDS entsprachen fast bis in kleinste Details dem der Virus-Hepatitis, d. h. durch homo- und heterosexuellen Kontakt, über kontaminierte Nadeln bei intravenös Drogenabhängigen, über Blut und Blutprodukte sowie durch die Mutter auf ihr Kind vor, während oder kurz nach der Geburt.

Die Virus-Hypothese hatte sich Ende 1983, **spätestens im Februar 1984** für Wissenschaftler vom Fach (Epidemiologen, Virologen, Immunologen, Mikrobiologen) zu hoher/bis an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verdichtet. Am Institut Pasteur in Paris wurde bereits im Januar 1983 das Lymphadenopathie-assoziierte Virus (LAV) von einem Patienten im AIDS-Vorstadium isoliert (so J. C. Chermann während der Sachverständigenvernehmung). Die Publikation erschien im Mai 1983, wurde aber von der Mehrzahl der Wissenschaftler noch mit großer Vorsicht bewertet. Im Laufe des Jahres 1983 erschienen mehrere ausführliche Beiträge der französischen Wissenschaftler auf mehreren Konferenzen, z. B. in Neapel, in Cold Spring Harbour und in Tokio, in denen das neue Virus detailliert beschrieben wurde, und wo gezeigt wurde, daß es auch von Patienten mit AIDS und von Menschen der verschiedenen AIDS-Risikogruppen isoliert werden konnte (vgl. 2.2.3.2.1.8). Dr. Francis bekräftigte bei seiner Vernehmung als Sachverständiger vor dem Untersuchungsausschuß, daß die CDC 247 Proben von Patienten u. a. an das Pasteur-Institut geschickt hatten und deren Ergebnisse durch die Untersuchungen der französischen Forschergruppe bestätigt wurden. Daß diese Ergebnisse nur auf Konferenzen vorgetragen wurden und nicht als ordentliche Publikation in einer angesehenen Wissenschaftszeitschrift erschienen, lag daran, daß eine Arbeit der französischen Arbeitsgruppe von den Gutachtern der Zeitschrift „Nature" über ein Jahr zurückgehalten wurde. Dr. Donald Francis berichtete vor dem Untersuchungsausschuß, er habe über die Untersuchung der an das Pasteur-Institut und das Labor von Dr. Gallo geschickten Blutproben ein Manuskript verfaßt, gegen das Dr. Gallo förmliche Änderungswünsche im Detail erhoben habe, die dann die gesamte Publikation unmöglich machten. Nach Aussage von Prof. Chermann, Mitautor des Artikels, vor dem Untersuchungsausschuß, trauten viele Wissenschaftler der französischen

Gruppe nicht zu, das AIDS-Virus entdeckt zu haben. Vielmehr wurde erwartet, daß das Labor Gallo als erstes das AIDS-Virus entdecken würde, weil dieses die größte Erfahrung in der Isolation von Retroviren und bereits die menschlichen T-Zell-Leukämie-Viren HTLV I und II entdeckt hatte. Dr. Gallo selbst trug zu dieser Erwartungshaltung auch wesentlich bei, indem er auf verschiedenen Konferenzen, insbesondere auch in Cold Spring Harbour, die französischen Ergebnisse hart angriff und sie als Labor-Artefakte bezeichnete — so Prof. J.C. Chermann auf Befragen vor dem Untersuchungsausschuß. Dies verhinderte ebenfalls, daß frühzeitig aufgrund der Annahmen der französischen Virusforscher ein Testverfahren zur Erkennung der Antikörper entwickelt wurde. Das Blatt wendete sich erst zugunsten der französischen Forschergruppe im Februar 1984 auf der AIDS-Konferenz in Park City/Utah, USA. Nun waren die vorgelegten Daten so dicht, daß sie von der Wissenschaft nicht länger ignoriert und abgetan werden konnten. Dies wurde auch von vielen wissenschaftlichen Kongreßbesuchern bestätigt, wie in Zeitungsartikeln der „Laienpresse" im Gefolge der Veröffentlichung der „Entdeckung" von HTLV III durch Dr. Gallo im April 1984 von namhaften Wissenschaftlern zitiert wurde. Dr. Gallo selbst räumte damals auch die Erstentdekkung durch die französische Arbeitsgruppe am Institut Pasteur ein, wie Prof. Chermann durch bei der Vernehmung dem Untersuchungsausschuß überreichte Unterlagen aufgezeigt hat.

Neben der Tatsache, daß zu dem genannten Zeitpunkt (Februar 1984) LAV nach Maßgabe der praktischen Vernunft als Ursache von AIDS bewiesen war, war damit auch erkannt und gezeigt, daß der AIDS-Erreger ein T-Zell-zytopathisches Retrovirus mit langen Latenzzeiten (Lentivirus) ist. Als Arbeitshypothese wurde von der französischen Gruppe von Anfang an dem AIDS-Erreger ein T-Zell-zytopathisches Potential unterstellt, da ein Virus gefunden werden mußte, das die T-Zellen bei den Patienten dezimiert. Diese Hypothese veranlaßte die französische Arbeitsgruppe, das Virus nicht bei AIDS-Patienten zu suchen, die nur noch wenige T-Zellen hatten, sondern bei Patienten in AIDS-Vorstadien mit einem sog. Lymphadenopathie-Syndrom (LAS). Von anderen viralen Infektionen war bekannt, daß Lymphknotenschwellungen als Reaktion auf eine massive Virusvermehrung auftreten können. Die Richtigkeit dieser Grundannahmen bestätigte sich in der erfolgreichen Isolierung von LAV. Sie gelang nur dadurch, daß die Viren von einem Lymphknoten eines LAS-Patienten isoliert und während der Kultur im Reagenzglas ständig mit neuen frischen Lymphozyten von gesunden Patienten „gefüttert" wurden. Dies verschaffte den französischen Forschern auch den entscheidenden Vorsprung vor Dr. Gallo, der von der falschen Hypothese ausging, daß das AIDS-Virus, ähnlich wie seine vorhergehenden menschlichen Retrovirusisolate HTLV I und HTLV II ein Tumorvirus sei. Dementsprechend erwartete er, daß die Viren in der Zellkultur die Zellen nicht abtöten würden, sondern daß durch das Virus die Lymphozyten sogar zu weiterem Wachstum angeregt und zu Tumorzellen umgeformt würden. Dieser Ansatz war aufgrund der Natur des Virus zum Scheitern verurteilt. AIDS-Viren sind zytopathische Viren, d.h. sie zerstören ihre Zellen und führen nicht dazu, daß sie wie Tumorzellen unsterblich werden. Um eine unabhängige Bestätigung ihrer Ergebnisse zu erhalten, verschickten die französischen Forscher ihr LAV-Isolat an alle Labore der Welt, die es bei ihnen anforderten. Unter anderem auch zweimal an das Labor Gallo, nachdem die erste Lieferung dort nicht kultiviert werden konnte.

Vor dem Untersuchungsausschuß antwortete der Sachverständige Prof. Chermann, früherer Mitarbeiter am Institut Pasteur in Paris, auf die Fragen des Vorsitzenden: „Seit wann lassen sich HIV-Antikörper — LAV-Antikörper — unter Laborbedingungen nachweisen? ... Wie lange hätte es ... bis zur Entwicklung eines hinreichend zuverlässigen Testverfahrens — setzen Sie hinzu: für die Blutspenderoutine — gebraucht?" wie folgt: „Wir haben im Juni/Juli (1983) mit ELISA (zum HIV-Antikörper-Nachweis) begonnen ... Anfang 84, gemeinsam mit CDC, konnten wir nicht nur mit ELISA arbeiten, sondern wir konnten auch mit Western Blot bestätigen. Kalyanaraman von CDC kam im März/April in mein Labor. Das war 84 ... Wenn man Geld gehabt hätte, wenn man Personal gehabt hätte, dann hätte man das alles schon Ende 84 fertig haben können." Ergänzend erklärte der Sachverständige Dr. Francis, zum damaligen Zeitpunkt CDC-Mitarbeiter: „Mai/Juni 84 hat man zum ersten Mal das Virus bekommen, und dann dauerte es etwa bis März 85, bis es zur Zulassung kam. Die eigentliche Laborarbeit nimmt, glaube ich, nur sechs Monate in Anspruch. Da kann man das Verfahren entwickeln, und man kann es dokumentieren und dann beginnen, damit zu arbeiten." (Wortprotokoll Nr. 39, S. 166ff.)

Ende 1984 gab es keine ernstzunehmenden fachwissenschaftlichen Anhaltspunkte mehr dafür, den Antikörpernachweis bei Personen ohne Krankheitserscheinungen als Beleg einer erworbenen Immunität zu deuten. Es war nach allen verfügbaren Daten sehr viel realistischer, diese Personen als Virusträger anzusehen. Für die vom Untersuchungsausschuß vernommenen Sachverständigen lag dieser Zeitpunkt sogar bereits Ende 1983/Anfang 1984, als mit den ersten zur Verfügung stehenden Tests die Verbreitung von Antikörpern bei AIDS-Patienten und Risiko-Patienten festgestellt werden konnte. Schon aufgrund der Natur des Virus war nicht zu erwarten, daß Antikörper schützen würden, sondern daß Personen, die mit diesem AIDS-Virus infiziert waren, zeitlebens Virusträger sein würden (Integration der retroviralen DNS in das Wirtszellgenom). In mehreren Untersuchungen aus Dänemark (133), Deutschland (141,149), den USA (134,143,147) und England (150) wurde eine hohe Prävalenz von Antikörpern gegen LAV bzw. HTLV III bei Hämophilie-Patienten gefunden. Da viele der Hämophilie-Patienten mit Antikörpern gegen die AIDS-Viren noch keine Krankheitssymptome hatten (133,134,141,143,147, 150), war die Frage wichtig, ob diese Antikörper die Patienten vor der Erkrankung schützten, oder ob sie im Gegenteil anzeigten, daß sich bei diesen Patienten AIDS zwangsläufig entwickeln würde (141,142). In einer Arbeit, publiziert in der Zeitschrift „Lancet" im **Juni 1984**, wurde festgestellt, daß die Antikörper eindeutig nicht schützen (133). Da die untersuchten däni-

schen Hämophilen mit amerikanischen Konzentraten behandelt worden waren und zu einem hohen Prozentsatz LAV-Antikörper entwickelt hatten, wurde empfohlen, auf andere Therapieformen, insbesondere Kryopräzipitate, auszuweichen. Gegen die schützende Wirkung der Antikörper sprach insbesondere die Beobachtung, daß LAV bzw. HTLV III sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit von Antikörpern isoliert werden konnten, wie in einem MMWR-Artikel vom **Juli 1984** berichtet wurde (134). Dies wurde von der Arbeitsgruppe J.A. Levy im **August 1984** in der Zeitschrift „Science" bestätigt, die ihr AIDS-Virusisolat von Patienten aus San Francisco ebenfalls unabhängig vom Antikörperstatus isolieren konnte (139). Sowohl in Arbeiten der Gruppe Gallo wie der französischen Arbeitsgruppe wurde festgestellt, daß Antikörper gegen diese Retroviren keine neutralisierende und damit inaktivierende Kapazität haben (145). Die fehlende schützende Wirksamkeit der Antikörper zeigte sich auch darin, daß Antikörper-positive Mütter das Virus aus einem gesunden Trägerstatus heraus auf ihre Kinder übertragen konnten (137,145). Unabhängig davon spricht allein schon die Tatsache, daß AIDS-Patienten, deren Erkrankung letztlich tödlich verläuft, in allen Stadien der Erkrankung Antikörper haben, gegen eine schützende Wirkung (132—135,139,141—145,147,149, 150).

Die Übertragbarkeit der AIDS-Erkrankung von infizierten Hämophilen auf ihre Sexualpartner legten schon 1982 die ersten Beobachtungen der Übertragung des AIDS von i. v. Drogenabhängigen auf ihre weiblichen Sexualpartner nahe (38,48). Weiter substantiiert wurde der Verdacht durch das hohe AIDS-Risiko von Frauen zentralafrikanischer Herkunft in Europa (112). Im Januar 1984 wurde erstmals die Übertragung von AIDS von einem Hämophilen auf seine Ehefrau beschrieben (113), und im Mai 1985 wurde diese Übertragungsmöglichkeit durch die Publikation von Kreiss et al. bestätigt (153). Die Autoren konnten zeigen, daß 9,5 % der Frauen von HTLV III/HIV-seropositiven Hämophilen ebenfalls Antikörper gegen dieses Virus entwickelt hatten.

Zusammenfassung

— Im Dezember 1982 war der Verdacht substantiiert begründet, daß AIDS eine Infektionskrankheit ist.

— Im März 1983 bestand der begründete Verdacht, daß der vermutliche AIDS-Erreger durch Blut und Blutprodukte übertragen wird.

— Ende 1982, spätestens im März 1983 war der Verdacht begründet, daß die primäre Ursache von AIDS ein Virus sein mußte.

— Im Februar 1984 hatte sich für Wissenschaftler vom Fach die Virushypothese zu hoher/an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verdichtet.

— Anfang 1984 war der Antikörpernachweis gegen das französische AIDS-Virus-Isolat LAV mit Hilfe eines durch Western Blot bestätigten ELISA im Labormaßstab möglich.

— Mitte/Ende 1984 gab es keine ernstzunehmenden fachwissenschaftlichen Anhaltspunkte mehr, den Antikörpernachweis gegen LAV bei Personen ohne Krankheitszeichen als Beleg einer Immunität zu deuten.

— Im Februar 1984 wurde die Übertragung von AIDS von einem Hämophilen auf seine Ehepartnerin beschrieben. Im Mai 1985 wurden Antikörper gegen das AIDS-Virus bei 9,5 % der Ehefrauen von Hämophilen nachgewiesen. Die Übertragbarkeit war damit bewiesen.

2.2.3.3 Vermeidbarkeit des Risikos

Nachdem bis 1984 kein spezifischer AIDS-Test zur Verfügung stand, konnten zuvor nur Hilfskriterien zur Spenderauswahl verwendet werden. Im März 1983 (Zeitpunkt des begründeten Verdachts) wurde von den amerikanischen Gesundheitsbehörden, den Blutspendeeinrichtungen, den Hämophilieverbänden, den CDC und anderen Organisationen empfohlen, daß sich Spender mit AIDS-Risiko im Rahmen eines Selbstausschlußverfahrens von Blutspenden zurückziehen sollen, daß Blut- und Plasmaspendeeinrichtungen entsprechende Fragebögen ausarbeiten und klinische Untersuchungen (Nadeleinstiche bei Drogenabhängigen) an Spendern durchführen sollen, um Krankheiten und Krankheitsvorstadien (Lymphknotenschwellungen, Gewichtsverlust, Tumoren; Infektionen etc.) zu entdecken, die durch die Infektion mit dem AIDS-Virus ausgelöst werden (66,84,88). Weiter wurde empfohlen, die Indikation für die Faktor VIII-Substitution bei Hämophilen sehr eng zu stellen (66,84,88), wählbare Operationen aufzuschieben (65,84,88) und bei Transfusionspatienten zur Eigenblutspende zu raten. Anstelle von Hochkonzentraten sollten Kryopräzipitate eingesetzt werden (65,84,88). Diese Empfehlungen wurden auch von vielen Hämophiliebehandlern in mehreren Artikeln, die 1983 erschienen, weitergegeben und zum großen Teil auch selbst eingehalten (88,98,108). Zu den Alternativstrategien gehörte auch der Einsatz von DDAVP bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A (77,88,98,108). Für Patienten mit Hämophilie B wurde anstelle von PPSB/Faktor IX-Präparaten zur Verwendung von frischgefrorenem Plasma geraten. Die Maßnahmen sollten insbesondere bei Kindern unter vier Jahren, Personen, die nie zuvor Gerinnungspräparate erhalten hatten, und Patienten mit milder oder neu entdeckter Hämophilie zur Anwendung kommen (88,98). Auch wurde vielerorts erwogen, trotz schwerer Bedenken von der präventiven Hochdosistherapie abzurücken und angesichts der Infektionsgefahr durch AIDS nur bei Bedarf mit Faktor VIII zu substituieren (54,130), da die HIV-Seroprävalenz mit der verabreichten Faktor VIII-Menge korreliert, worauf Dr. Eberle bei einem Vortrag auf dem 16. Hämophilie-Symposium 1985 in Hamburg hinwies: Sie steigt von ca. 30 % bei Dosen unter 20 000 Einheiten/Jahr/Patient auf 75 % bis 80 % bei Dosen über 100 000 Einheiten/Jahr/Patient (vgl. Chronologie, 1994, Hrsg.: W. Schramm). Anhand einer Studie von Bloom et al., die im Juni 1984 publi-

ziert wurde und in der die Prävalenz von Hämophilen mit AIDS oder mit immunologischen Veränderungen an europäischen Hämophiliezentren untersucht wurde, zeigte sich, daß 40 von 135 beteiligten Zentren ähnliche Maßnahmen, wie die zuvor genannten, ergriffen hatten. Auch wurde vielerorts auf hitzeinaktivierte Faktor VIII-Konzentrate umgestellt (65,98,108,130).

Solange es keine spezifischen Tests für AIDS gab, wurde von den CDC vorgeschlagen, ersatzweise den Hepatitis B-Virus-Core-Antikörpertest (Anti-HBc-Test) als sogenannten Surrogatmarker einzuführen. Aufgrund der ähnlichen Übertragungswege von AIDS und Hepatitis B waren die als bezahlte Blutspender besonders hervortretenden Risikogruppen der intravenös Drogenabhängigen und Homosexuellen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern in hohem Maße mit Hepatitis B-Viren durchseucht. Der Anti-HBc-Test war besonders geeignet, alle Personen ausfindig zu machen, die jemals eine Hepatitis B-Virusinfektion durchgemacht hatten. Damit würde automatisch die Mehrzahl der AIDS-Risikospender miterfaßt. Aufgrund der dadurch zu erwartenden großen Verluste im Plasmaaufkommen wurden diese Überlegungen heftig kritisiert. Man errechnete eine Verteuerung der Blutprodukte um bis zu 15 %, so jedenfalls der Vertreter der Firma Armour Pharma bei der Anhörung im Stufenplanverfahren am 14. November 1983. Auch die Wirksamkeit des Testes selbst und seine Zuverlässigkeit wurden kritisiert. Trotzdem hätte er zu einer drastischen Verringerung von Risikospendern geführt und damit die Sicherheit erhöht. Nach anfänglichem Zögern wurde er von amerikanischen Herstellern von Blutprodukten bis zur Verfügbarkeit spezifischer AIDS-Tests eingesetzt. Eine andere Möglichkeit, Risikospender ausfindig zu machen, bestand in der Bestimmung der absoluten T-Lymphozyten-Zahl bzw. des T-Helfer/Suppressorzellquotienten. Obwohl spezifischer für die Erkrankung AIDS als der Hepatitis B-Virus-Core-Antikörpertest, konnten auch hiermit die asymptomatischen AIDS-Virusträger, die noch ohne T-Zell-Veränderung waren, nicht erkannt und damit ausgeschlossen werden. Zudem war der Test sehr teuer und nicht in breitem Umfang verfügbar.

Auch bei Kombination all dieser Maßnahmen konnte das Risiko nur reduziert, aber nicht gänzlich beseitigt werden. Gleichwohl wären diese Maßnahmen jedoch für die Übergangsphase, bis ein spezifischer Test zur Verfügung stand, geeignet gewesen, viele Menschen vor einer tödlichen HIV-Infektion zu bewahren. Auch mit der Einführung eines spezifischen AIDS-Testes konnte das Risiko einer HIV-Übertragung durch Blut und Blutprodukte nicht gänzlich eliminiert werden. Dies trifft auch gegenwärtig noch zu, wie aus Unterlagen hervorgeht, die Prof. C. Maurer, ehemaliger Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e. V., Heilbronn, dem Untersuchungsausschuß in Beantwortung zu Beweisbeschluß 12-63 übersandt hatte. Mit diesem war die Arbeitsgemeinschaft unter anderem aufgefordert worden, Erkenntnisse über die Rate HIV-positiver Blutspender seit dem 1. Oktober 1980 mitzuteilen. Mit einer entsprechenden HIV-Studie hatte Prof. C. Maurer während seiner Vorsitzendenzeit begonnen, die er nach Beendigung dieser Tätigkeit fortführt.
Danach sei gegenwärtig in der Bundesrepublik Deutschland bei weiblichen Erstspendern eine HIV-Infektion auf rd. 25 000 Spenden, bei Spenden von weiblichen Stammspendern eine HIV-Infektion auf rd. 400 000 Spenden zu erwarten. Bei Männern entfalle jeweils eine HIV-Infektion auf rd. 3 000 Erstspender und rd. 35 000 Spenden von Stammspendern.
HIV-positive Spenden sind besonders dann gefährlich, wenn die Spender bereits infiziert sind, ohne daß sie im Blut nachweisbare Antikörper haben, was besonders häufig vorkommt, wenn Blut von Risikogruppen gewonnen wird, die eine hohe Rate an Neuerkrankungen aufweisen. Die Ursache hierfür liegt in der Serokonversionsdauer, die auch als diagnostisches Fenster bezeichnet wird und den Zeitraum zwischen Infektion und Antikörperbildung umfaßt. Sie liegt bei AIDS zwischen sechs Wochen und drei Monaten, kann aber in wenigen Fällen bis zu einem halben Jahr und länger dauern. Die Übertragung von HIV (und anderen Infektionserregern) durch kontaminierte Spenden hängt von der Anwendung und der weiteren Verarbeitung der Spende ab. Viele Spender können bereits infiziert sein, ohne daß sie im Blut nachweisbare Antikörper haben.

Unter diesen Aspekten wird deutlich, wie wichtig Maßnahmen der Virusinaktivierung waren und sind, um das Infektionsrisiko mit AIDS (und anderen Infektionserregern) zu minimieren. Erst wirksame Inaktivierungsverfahren zusammen mit spezifischen Tests können ein Höchstmaß an Sicherheit von Blut und Blutprodukten gewährleisten. Es war also auch in bezug auf AIDS dringend geboten, sobald wie möglich auf inaktivierte Präparate umzusteigen. Die Wirksamkeit der verschiedenen Inaktivierungsverfahren konnte am AIDS-Virus zwar erst getestet werden, nachdem es kultiviert werden konnte, was erst 1984 der Fall war. Die ersten Inaktivierungsergebnisse von HIV mit den Verfahren, die für Blut und Blutprodukte angewendet werden, wurden 1985/1986 publiziert. Zuvor waren jedoch Untersuchungen mit Testviren bzw. Analogieschlüsse möglich. Ende 1984 erschien eine Publikation über die Wirkung der Inaktivierungsverfahren auf Retroviren, die als Ersatzviren Blutprodukten zugesetzt worden waren (140). Es konnte gezeigt werden, daß das Pasteurisierungsverfahren, das bei Behring-HS zur Anwendung kam, die beste Wirkung zeigte. Diese Arbeiten, die auf einer Kooperation der Firma Cutter mit dem Labor eines der Erstentdecker des AIDS-Virus (J.A. Levy) beruhten, zeigten auch, daß Trocken-Inaktivierungsverfahren weniger effektiv waren. Zuvor wurde bereits von der französischen Arbeitsgruppe um Luc Montagnier und Jean Claude Chermann gezeigt, daß das AIDS-Virus ganz allgemein durch Hitze, bestimmte Lösungsmittel und Detergenzien sehr gut inaktivierbar war (152). Gegenüber radioaktiver und Ultraviolettbestrahlung zeigte sich das Virus jedoch sehr resistent. Aufgrund der großen Erfahrung, die man über viele Jahrzehnte mit dem Pasteurisierungsverfahren bei Albumin gewonnen hatte, war bekannt, daß mit diesem Verfahren Retroviren effizient inaktiviert werden können. Damit war es seit Ende 1982/Anfang

1983, als die Virus-Hypothese schon auf eine Retrovirus-Hypothese hinauslief, im Analogieschluß möglich, die Wirksamkeit auch bei dem neuen AIDS-Erreger anzunehmen. Die Labilität des Erregers gegenüber den üblichen Inaktivierungsverfahren wurde auch bereits 1983 im Rahmen der Diskussion der AIDS-Sicherheit des neuen Hepatitis B-Impfstoffes in Deutschland in großem Umfang diskutiert (s. o. 2.2.3.2.1.7).

Eine Studie, deren Ergebnisse Prof. Dr. Klaus Schimpf auf dem 18. Hämophilie-Symposium in Hamburg 1987 vorstellte, bestätigte die Sicherheit der schon seit 1976 für PPSB zur Verfügung stehenden Inaktivierungsmethode auf HIV. Die Untersuchung umfaßte 24 Patienten aus den Hämophiliebehandlungszentren Bonn und Heidelberg, die sog. virgins waren und im Beobachtungszeitraum 1979 bis 1. Quartal 1983 nur das mit Beta-Propiolacton und UV-Bestrahlung kaltsterilisierte Präparat verabreicht bekamen. Die Beobachtungsdauer betrug im Median 61 Monate. Alle Hämophilie B-Patienten blieben anti-HIV negativ. Auf dem 20. Hämophilie-Symposium in Hamburg berichtete Prof. Schimpf 1989 von einer ähnlichen Untersuchung an 25 Hämophilie B-Patienten, die 1988 auf dem WFH (World Federation of Hemophilia)-Kongreß in Madrid von einer Professorin aus Athen vorgestellt worden war. Auch diese Patienten blieben nach alleiniger Gabe von kaltsterilisiertem Faktor IX-Präparat anti-HIV negativ.

Zur Sicherheit virusinaktivierter Faktor VIII-Präparate, die ab 1981 zur Verfügung standen, sowie sonstiger Therapiealternativen wird auf den Gliederungspunkt 2.2.2.2 verwiesen.

Zu fragen ist an dieser Stelle noch, welchen Einfluß die Antigenüberladungstheorie auf die Vermeidbarkeit des AIDS-Risikos gehabt haben konnte. Nach Ansicht vieler Hämophilie-Behandler waren AIDS und insbesondere die AIDS-Vorstadien mit T-Zellveränderungen bei ihren Patienten nicht auf eine Virusinfektion, sondern auf eine Antigenüberladung zurückzuführen (s. o. 2.2.3.2.1.6). Diese Ansicht wurde bis 1984 vertreten und hatte zur Konsequenz, daß das Risiko, das den Blutprodukten anhaftete, angeblich nicht vermeidbar war. Da die Patienten auf Faktorpräparate angewiesen waren (Verblutungstod), konnte man sie ihnen nicht vorenthalten, und da die zugeführten Proteine (Antigene) die Veränderungen auslösten, hätte eine Umstellung auf virusinaktivierte Präparate die Gefährdung nicht beseitigt. Die Bedeutung dieser Argumentation läßt sich am besten erkennen, wenn man unterstellt, sie sei richtig, und wenn man die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen der Hämophilie-Behandlung im Vergleich zur Virus-Hypothese analysiert. Um das Risiko für die Hämophilie-Patienten zu senken, wäre es auf der Basis der Antigenüberladungstheorie dringend geboten gewesen, den Faktor-Konzentratgebrauch soweit wie möglich einzuschränken. Je weniger Fremdeiweiß zugeführt wird, desto geringer sollte die Wahrscheinlichkeit sein, daß die Erkrankung zum Ausbruch kommt. Anders als bei einer infektiösen Erkrankung bestand nach dieser Theorie eine lineare Abhängigkeit zwischen dem Krankheitsrisiko und der Menge an zugeführtem Faktor VIII-Konzentrat. Aufgrund dieser Theorie hätte auch die zwingende Notwendigkeit bestanden, nur die höchstgereinigten Faktor-Konzentrate zu verabreichen. Je höher gereinigt ein Präparat ist, desto weniger kontaminierendes Fremdprotein enthält es im Vergleich zur Wirksubstanz. D. h., bei gleicher Wirksamkeit muß bei einem gering gereinigten Produkt sehr viel mehr Protein (Antigen) zugeführt werden als bei einem hoch gereinigten Produkt. Das Produkt mit dem höchsten Reinheitsgrad, das ab 1981 als Faktor VIII-Konzentrat zur Verfügung stand, war Behring-HS. Dies zeigen alle vergleichenden Analysen, die mit diesem Präparat und nicht inaktivierten Präparaten durchgeführt wurden (vgl. 2.2.2.2). Somit ergab sich unabhängig von der unterstellten Hypothese der Ursache von AIDS (Antigenüberladung oder Virusinfektion) die gleiche therapeutische Konsequenz, um das Risiko zu minimieren: Reduktion des Verbrauches, Umstellung auf Behring Faktor VIII-HS.

Mit dem Einwand eines angeblich drohenden Versorgungsnotstandes hat sich der Untersuchungsausschuß bereits unter Punkt 2.2.2.4 auseinandergesetzt. Immer noch hätten — nach Abzug des Verlustes an Aktivität durch Pasteurisierung — ausreichende, medizinisch vertretbare Behandlungsmengen zur Verfügung gestanden, und selbst Preiserhöhungen von rd. 50 % (von 0,60 auf 0,90 DM/Einheit) wären per saldo (Mindermengen) für die Krankenkassen annähernd kostenneutral gewesen: „Die Alternative (war) nicht, wie oft gesagt: Risiko des Sterbens an Verbluten ist höher als Risiko des Sterbens an AIDS,. . . sondern: Sicherer statt kontaminierter Faktor VIII!" (so zutreffend Velimirovic, Kongreßvortrag München, Juli 1984, Bundesgesetzblatt, Januar 1985, S. 13/17).

2.2.4 Erkenntnisse von Hämophiliebehandlern (Deutschland, benachbarter Sprachraum)

Die Transfusionshepatitis — anfänglich „zweifellos unterschätzt" (Prof. Landbeck 1986 in: Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 421) und in der 2. Hälfte der 70er Jahre als „lebensbedrohliches Risiko" (a. a. O., S. 423) mit „offenkundig . . . nicht mehr übersehbarer Häufigkeit bedrohlicher Folgen" (a. a. O., S. 434) und zunehmendem Niederschlag in der Todesursachenstatistik der Bluter erkannt — war zu Beginn der 80er Jahre zu einem Nutzen und Ziele der Bluterbehandlung aufhebenden Risiko geworden, das ohne virussichere Präparate nicht mehr toleriert werden konnte.

In Deutschland hatte — einsetzend mit dem Symposium in Bad Nauheim (21. und 22. Oktober 1977) — insbesondere Prof. Schimpf zur Problematik chronisch verlaufender Hepathopatien bei Hämophilen allein zwischen 1977 und 1982 fünf Abhandlungen publiziert (Nachweise in: Schimpf, Die PTH und ihre Folgen bei der Hämophiliebehandlung, 1983, S. 111 ff.) mit dem früh dringlichen Hinweis, den Ausweg an der Stelle Inaktivierung zu suchen, die Stephan und Prince (Haemostasis 1981, 208: Beta-Propiolacton/UV) für Faktor IX/PPSB und Heimburger,

Schwinn et al. (Blut 1981, S. 129: Pasteurisierung) für den Faktor VIII „hepatitissicher" gewiesen hatten. Auch Prof. Egli betonte im Eröffnungsvortrag der 1. Internationalen Hämophilie-Konferenz am 3. Oktober 1980 in Bonn: „In jedem Fall sollte das Hepatitisrisiko als eine Aufforderung an alle Hersteller gerinnungsaktiver Konzentrate verstanden werden, auf die Herstellung von Präparaten hinzuwirken, die nicht mit einer Hepatitisgefährdung belastet sind. Daß solche Wege erfolgreich sein können, hat die jüngste Vergangenheit gezeigt." Als diese Umstellung mehr als vier Jahre später auf breiter Front durchgeführt wurde, war es jedoch zu spät, das ganze Ausmaß der über die Bluterkranken hereinbrechenden — wie Prof. Landbeck später, im November 1987 (vgl. Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 43) eingestand — „therapiebedingten Katastrophe" (!) noch abwenden zu können.

Anwendungsrelevante Bedenken i. S. d. §§ 5 Abs. 2, 25 Abs. 2 Nr. 5, 30 Abs. 1, 69 Abs. 1 Satz 2 Nr. 4 AMG 76 — durch Inaktivierung bedingte „unvertretbare" schädliche Wirkungen — waren hinsichtlich „Beta-Propiolacton/UV" (Biotest) ab Ende der 70er Jahre ausgeräumt und hinsichtlich des Verfahrens „Pasteurisierung" (Behringwerke) spätestens nach hinreichend gemachten positiven praktischen Erfahrungen nicht mehr substantiiert. Hierfür ist vor allem Beleg, daß zahlreiche kompetente Ärzte schon sehr früh (ab 1981) dazu übergegangen waren, bestimmte Patientengruppen (insbesondere sog. virgins, Patienten ohne Hepatitis-Serologie oder mit bereits schwerer Leberschädigung) ausschließlich „HS" zu behandeln, ohne daß sich die theoretische Besorgnis einer abnormalen Anzahl von Hemmkörperfällen realisiert hätte.

In einem Schreiben vom 13. August 1981 an das Bundeskartellamt führt die „Verwaltung der Kliniken und der Medizinischen Institute" der Westfälischen Wilhelm-Universität Münster u. a. aus:

> „Seit dem 5. Februar 1981 ist das von den Behringwerken vertriebene Hepatitis-sichere Faktor VIII-Präparat zugelassen. Um eine Hepatitiserkrankung nach der Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten sicher vermeiden zu können, müssen alle HBS-negativen Patienten ausschließlich mit diesem Präparat behandelt werden. Auch ein höherer Preis muß unter diesen Gesichtspunkten in Kauf genommen werden. Nähere Informationen entnehmen Sie bitte der folgenden wissenschaftlichen Veröffentlichung (N. Heimburger et al.: Faktor VIII-Konzentrat, hochgereinigt und in Lösung erhitzt. In: Arzneimittel-Forschung 31, S. 619 — 612, 1981)."

Auch die wahrscheinliche Effizienz der Pasteurisierung bzw. Inaktivierung in bezug auf den vermuteten AIDS-Erreger war Hämophilie-Ärzten nicht unbekannt und schon bei dem 1. Rundtischgespräch im Juni 1983 in Frankfurt a. M. erwähnt worden (vgl. Chronologie, Hrsg.: W. Schramm):

— Deinhardt (a. a. O. S. 176): „Those methods effectively inactivating hepatitis viruses would also be important if it were to be shown that AIDS is caused by a specific agent."

— Schimpf (a. a. O. S. 184): „It is supposed that a treatment which inactivates hepatitis viruses in clotting factor concentrates also eliminates the infectivity of viruses which possibly cause AIDS."

Andere Hämophiliebehandler sahen ab Sommer 1983 die Zusammenhänge nicht anders:

— In einem von Prof. Egli dem Untersuchungsausschuß übergebenen Aktenvermerk vom 20. Juni 1983 über eine Besprechung der Universität Bonn mit den Krankenkassen am 15. Juni 1983 im Hause des BdO ist u. a. festgehalten:
„Herr Dr. Brackmann erklärte anschließend, ... durch den Einsatz der HS-Produkte könnten schwere Hepatitis-Risiken insgesamt gesenkt werden, jedoch müsse der Einsatz dieser Produkte auch im Hinblick auf das in den letzten Monaten festgestellte Problem der Behandlung des AIDS-Syndroms gesehen werden. HS-Präparate sollten zweckmäßigerweise eingesetzt werden, um die Erkrankung an AIDS zu verhüten, da dieses Krankheitsbild (für das Hämophile besonders gefährdet sind) bisher in fast allen Fällen tödlich verlaufen ist".

— 21. Rundschreiben für Patienten des Hämophiliezentrums in Bonn, Juli 1983, Seite 3:
„Diese Gerinnungskonzentrate werden hocherhitzt und man nimmt an, daß bei diesem Vorgang nicht nur die Hepatitiserreger beseitigt werden, sondern auch die anderen evtl. vorhandenen Krankheitserreger. Wenn AIDS tatsächlich über Plasmaprodukte übertragen werden kann, so ist zu hoffen, daß aufgrund dieser Produkte das AIDS-Risiko möglicherweise vernichtet oder sogar gänzlich ausgeschlossen werden kann."

— Niederschrift vom 6. Juni 1983 über eine Besprechung am 20. Mai 1983 in der Universität Frankfurt a. M., zwischen Ärzten der Universität und dem Landesverband der Ortskrankenkassen Hessen:
„Ein großes Problem für alle Hämophilen und Behandler ist eine neue Krankheit: ... In Frankfurt setzt man hepatitissicheres Faktor VIII ... bei Kindern (ein) ... Andere Anwender verwenden auch bei Erwachsenen hepatitssicheres Faktor VIII wie es die Firma Behring dringend propagiert. Man ist der Ansicht, daß mit der Reduzierung der Hepatitis-Viren auch andere Viren reduziert werden, wie z. B. die AIDS-Erreger."

— Schreiben von Prof. Dr. G. Landbeck vom 5. April 1983 an die Mitglieder der DHG:
Prof. Landbeck berichtet über die alarmierenden Befunde aus den USA. Mit dem Auftreten von AIDS seit Februar 1982 vor allem auch bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und hohem Bedarf an Blutderivaten (Faktor VIII-Konzentrate) sowie bei blutgesunden chirurgischen Patienten nach Bluttransfusionen habe sich der „Verdacht zunehmend verdichtet", daß AIDS durch einen „infektiösen Krankheitserreger" verursacht wird. „Dabei wird an ein bislang unbekanntes Virus gedacht." Auch wenn „derzeit (noch) nichts Sicheres darüber zu sagen (sei), ob auch bei Hämophilen mit einer zunehmenden Ausbreitung ge-

rechnet werden muß: Vorsichtshalber sollten wir uns aber so verhalten, als ob dies zutreffen könnte." Zu den sich ergebenden „Konsequenzen" rechnete Prof. Landbeck „die bereits begonnene Herstellung Hepatitis B-Virus freier Hochkonzentrate" als einen „wesentlichen Schritt... nicht nur das Hepatitis B-Virus, sondern auch andere Krankheitserreger aus dem Spenderplasma zu entfernen."

— Ärztliche Kommission (äK) der Schweizerischen Hämophilie-Gesellschaft (vgl. 2.3.3):
Die Gefahr der Übertragung von AIDS durch Gerinnungspräparate wurde erstmals in der äK am 27. Januar 1983 diskutiert. In der Sitzung der äK vom 26. Mai 1983 wurden neue Richtlinien für den Gebrauch von Gerinnungspräparaten aufgestellt:

„a) Präparate, die (z. T.) aus USA-Plasma hergestellt und noch nicht vireninaktiviert sind, meiden,

b) die pasteurisierten Behring-Produkte für Hämophile verwenden, die noch keine Hepatitis B durchgemacht haben und nicht gegen Hepatitis B geimpft wurden sowie für Patienten mit leichter Hämophilie."

— Schreiben eines österreichischen Professors vom 6. Juni 1983 an einen Kollegen in Linz:
Der Mediziner berichtet in dem Schreiben über einen 34jährigen Hämophilie A (unter 1 %)-Patienten mit AIDS-ähnlichen Immundefekten, die möglicherweise durch ein in Faktor VIII-Präparaten eventuell vorhandenes infektiöses Agens (möglicherweise ein Virus) verursacht werden. Dem Arzt erscheint es „wichtig, den Patienten auf das virussichere Faktor VIII-HS von Behring umzustellen. Die Verabreichung dieses hochgereinigten Präparates würde wahrscheinlich die weitere Übertragung infektiöser Agenzien verhindern und auf längere Sicht möglicherweise eine Besserung der immunologischen Befunde ermöglichen."

Auch die Zusammenhänge um die sog. Immunisierung waren relativ früh zutreffend diskutiert worden:

— Während des 2. Rundtischgesprächs im Oktober 1984 hatte Prof. Deinhardt zur Frage der Immunisierungsthese wiederholt geantwortet (vgl. Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 340 und „Verhandlungsbericht", Springer Verlag 1986, „Diskussion", S. 109f., 111 und 113):
„Es gibt aber auch Viruserkrankungen, bei denen Antikörper und Virus gleichzeitig fortbestehen... von einem Patienten, der ... Antikörper gegen HTLV III/LAV hat, (kann man) fast immer auch Virus aus den T-Lymphozyten isolieren ... Wir gehen davon aus, daß die, die antikörperpositiv sind, ... auch wirklich alle Virusträger sind, ... (Daß dies) der Erfolg einer Immunisierung, d.h. der ... wiederholten Gabe von abgetöteten Virus (Virus-Antigen) sein könnte, ... ist theoretisch möglich, aber es ist doch sehr unwahrscheinlich ... Es wäre außerdem schwer erklärbar, warum nur einige Patienten und nicht alle eine Immunisierung zeigen würden."

— Prof. Egli hatte mit anderen (Wernet, Schneider, Brackmann et al.) bei dem 2. Rundtischgespräch eine Langzeitstudie („Striking absence of LAV 1 Antibodies after exclusive Use of heat-treated Faktor VIII Concentrates") vorgestellt.
Danach liefen seit mehr als drei Jahren an 29 Patienten klinische Studien mit hitzebehandeltem Faktor VIII (BHS, TIM 3) und — wie im Juli 1984 beim Pasteur-Institut getestet und im August 1984 erstmals in Rio de Janeiro berichtet — hatte keiner von ihnen LAV-Antikörper.
Prof. Egli müßte seit August 1984 also gewußt haben, daß hitzebehandelte Faktor VIII-Präparate auch nach dreijähriger Gabe nicht zur Bildung von LAV-Antikörpern führen. Da die erhitzten Präparate aus den gleichen Plasmapools hergestellt wurden, also auch das „LAV-Antigen" in gleicher Menge enthalten konnten, sprachen diese Befunde eindeutig gegen die „Immunisierungstheorie".
Bei der Anhörung des Gesundheitsausschusses des Deutschen Bundestages am 19. März 1986 (Protokoll Nr. 76 S. 25) bemerkte Prof. Egli zur HTLV III-Positivität dann allerdings:

„Inwieweit das mit Infektiosität identisch ist, vermag ich nicht zu sagen. Ich bin kein Virologe. Das gehört nicht in meine Kompetenz."

— Auch andere Autoren (Erfle, Hehlmann, Lechler, Seifried, Heimpel et al., in: Blut 1985, S. 243ff.) hatten in einem am 1. März 1985 eingereichten Beitrag erkannt (a. a. O., S. 247):

„The appearance of AIDS in hemophiliacs points to the transmission of live virus. HTLV III antibody positive hemophiliacs therefore have to be regarded as infected and infectious. This assumption is further substantiated by the observation that inactivation ... by heat... avoids the induction of HTLV III antibodies. This is of importance not only with regard to the prognosis of the infected patients but also because of the possibility of transmission of infectious virus ... to their wives or spouses."

2.3 Risikoeinschätzungen und Reaktionen im Ausland

2.3.1 USA

Für den US-Teil der Darstellung lieferte Randy Shilts AIDS-Geschichte „And the Band played on: politics, people, and the AIDS epidemic" (AIDS: Die Geschichte eines großen Versagens, Goldmann-Verlag, München 1988) zahlreiches Hintergrundmaterial und eine Vielzahl von Dokumenten. Die Sachverständigen Dr. Francis und Prof. Chermann haben übereinstimmend bekundet, daß R. Shilts die Geschichte des wissenschaftlichen Erkenntnisfortschrittes von AIDS in exakter Weise nachgezeichnet hat. Ferner enthält der von Dr. Kevin Cahill im April 1983 herausgegebene Band „The AIDS Epidemic" (St. Martin's Press, New York) zahlreiche Beiträge über den aktuellen Wissens- und Diskussionsstand im Frühjahr 1983.

Die Kenntnis der Situation in den USA ist insoweit unverzichtbar, als rd. 90 % des Plasmas für in Deutschland eingesetzte Faktor VIII-Konzentrate aus den USA stammten. Die Empfehlung Nr. R (81) 14 des Ministerkomitees des Europarates vom 11. September 1981 betont zu Recht, „in dem Augenblick, wo die Entscheidung zu einer Transfusion getroffen wird, ist es notwendig, die epidemiologische Situation im Ausgangsland dieser Substanzen zu berücksichtigen." Dieser Notwendigkeit war sich auch die Plasmaderivate-Industrie durchaus bewußt: „Da der Hersteller für seine Produkte ... verantwortlich ist, muß er sich über dieses gesamte Gebiet entsprechend informieren ... und ist die Verfolgung der epidemiologischen Situation in den Gebieten, in denen Blut und Plasma gewonnen wird, für den Hersteller von Blutprodukten von größter Bedeutung" (14. Hämophilie-Symposium, 1983, Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 318f., 325). Von daher gesehen war es unwissenschaftlich, AIDS — soweit mit Blutprodukten assoziiert — als „US-Problem" anzusehen (vgl. die Wiedergabe des Zitats des WHO-Generalsekretärs bei Velimirovic, AIFO 1992, S. 301f.: „This is an American problem and they will deal with it"; ähnlich Dr. Brackmann, in: Böses Blut, 2. Aufl. 1993, S. 51: „Für mich wie für viele Kollegen war das Problem doch sehr nach Amerika projiziert.").

Die nachfolgenden Ausführungen zur Risikoeinschätzung und zu Maßnahmen zum Patientenschutz in den USA gründen sich auf einschlägige Dokumente US-amerikanischer Behörden und Firmen, die der Untersuchungsausschuß auf unterschiedliche Art und Weise erlangt hat.

Zum einen hat der Untersuchungsausschuß sich an die Food and Drug Administration gewandt und von der nach amerikanischem Recht (§ 552 des „Freedom of Information Act") bestehenden Möglichkeit Gebrauch gemacht, von dieser Behörde in ihrem Besitz befindliche Dokumente anzufordern, die Aufschluß über Diskussion und Maßnahmen zu HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte in den USA geben. Zum anderen hat er eine große Zahl von Dokumenten (Protokolle, Briefe, Vermerke und sonstige Schriftstücke US-amerikanischer Behörden, Hersteller, Blutspendeorganisationen, Ärzte, Sachverständiger usw.) einerseits von dem Journalisten Egmont R. Koch und andererseits von Attorney at Law Charles R. Kozak erhalten.
Egmont R. Koch hat für das ZDF die Reportage „Gesucht wird ... eine Blutspur" erstellt und 1990 das Buch „Böses Blut — Die Geschichte eines Medizin-Skandals" (das mittlerweile in 2., aktualisierter und erweiterter Auflage vorliegt) herausgebracht. Bei den von ihm dem Untersuchungsausschuß zur Verfügung gestellten US-Unterlagen handelt es sich um diejenigen, die ihm der in der genannten Reportage als Informant bezeichnete Mediziner übergeben hat. Dies hat Koch auf der Grundlage von Beweisbeschluß 12-60 dem Untersuchungsausschuß gegenüber schriftlich am 30. Mai 1994 erklärt.
Rechtsanwalt Charles R. Kozak, der schon seit längerer Zeit schwerpunktmäßig mit US-amerikanischen Prozessen im Bereich HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte befaßt ist, hat dem Untersuchungsausschuß Dokumente aus diesen Prozessen zur Verfügung gestellt und ihre Authentizität bei seiner Zeugenvernehmung am 23. Juni 1994 (vgl. Beweisbeschluß 12-53) bestätigt. Nach der Aussage von Rechtsanwalt Kozak hat der Kläger nach dem amerikanischen Prozeßrecht die Möglichkeit, von dem Beklagten die Vorlage aller für seine Prozeßführung relevanten Dokumente zu verlangen. Von dieser Möglichkeit haben durch Blutprodukte HIV-infizierte Patienten in ihren Verfahren gegen die Pharmaindustrie umfangreich Gebrauch gemacht, so daß mittlerweise aus „Hunderten von US-amerikanischen Blutproduktprozessen Tausende von einschlägigen Dokumenten" existieren, die allesamt in einer Dokumentenbank in Florida deponiert werden. Sobald sie dort hinterlegt sind, werden sie von jedem amerikanischen Gericht als authentisch anerkannt.

Dem Untersuchungsausschuß schien es wichtig, in größerem Umfang US-amerikanische Dokumente heranzuziehen, da in den USA sowohl die ersten AIDS-Fälle überhaupt als auch die ersten AIDS-Fälle bei Hämophilen auftraten und dafür sorgten, daß man in den USA zu einem frühen Zeitpunkt auf die Problematik aufmerksam wurde. In der Folgezeit befaßten sich insbesondere Mitarbeiter der Centers for Disease Control (CDC) in Atlanta engagiert mit Fragen von AIDS und seiner möglichen Übertragung, und in den Jahren 1982/83 wurde eine Vielzahl von Treffen, Tagungen und Kongressen veranstaltet, die der Erörterung des Problems und möglicher Maßnahmen zu seiner Minimierung dienten.
Dies darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß in den USA die (politische) Stimmung zur fraglichen Zeit nicht so war, daß von staatlicher Seite alles ge-

tan wurde, was hätte getan werden können, um frühestmöglich eine Risikominimierung zu erreichen. Die Regierung stellte nur sehr zögerlich Mittel bereit, was dazu führte, daß Dr. Donohue von der Food and Drug Administration an die Hersteller herantrat mit der Bitte, eine Studie über die Möglichkeit der AIDS-Übertragung durch Faktorenkonzentrate finanziell zu unterstützen (vgl. den von S. J. Ojala erstellten Cutter-Vermerk vom 13. Dezember 1982 — abgedruckt unter 4.1 als Dokument 4). Erst im April 1983, als die Zahl der gemeldeten AIDS-Fälle sich 1300 näherte (darunter elf Bluter), stellte der Kongreß 40 Mio. Dollar für die AIDS-Forschung bereit (vgl. den von S. J. Ojala erstellten Cutter-Vermerk vom 20. April 1983 — abgedruckt unter 4.1 als Dokument 5).

Wie das vom Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht auf der Grundlage von Beweisbeschluß 12-63 für den Untersuchungsausschuß erstellte Gutachten darlegt, „ist der Beweisstandard des 21 U.S.C.A. § 355 (e) für den Widerruf einer Arzneimittelzulassung nicht strenger als der Standard des „begründeten Verdachts" im deutschen Arzneimittelrecht (§§ 30 Abs. 1 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG)." Das Gutachten fährt fort:
„Wie hoch oder wie niedrig die FDA ihre Eingriffsschwelle in der Praxis ansetzt, hängt im wesentlichen von politischen Vorgaben ab: Diese entscheiden darüber, ob die Behörde ihre Widerrufsbefugnis und -pflicht eher extensiv (im Sinne möglichst weitgehender Verhütung von Schäden) oder eher restriktiv (im Sinne möglichst leichter Verfügbarkeit effektiver Arzneimittel bei Inkaufnahme schädlicher Nebenwirkungen) handhabt."

Der Untersuchungsausschuß schließt aus den ihm vorliegenden Unterlagen, daß die US-amerikanischen Behörden im Einklang mit der Philosophie der Reagan-Administration, staatlicherseits möglichst wenig in wirtschaftliche Prozesse und Angelegenheiten einzugreifen, den ihnen zur Verfügung stehenden Spielraum zum Vorschreiben zwingender Maßnahmen nicht ausgenutzt und ihre Befugnisse eher restriktiv gehandhabt haben.
Dies hat unmittelbare Auswirkungen auf die in der Bundesrepublik Deutschland später immer wieder vorgebrachte Argumentation, da in den USA keine Maßnahmen ergriffen worden sind, habe man selbst dies auch nicht für erforderlich gehalten.

2.3.1.1 Risikoeinschätzung

In den USA wurde man sehr früh auf das Auftreten der später als AIDS bezeichneten Erkrankung aufmerksam und bildete bei den CDC schon im Juli 1981 eine Sondergruppe zur Erforschung ihrer Ausbreitung und Ursachen (vgl. dazu auch oben zu 2.2.3.2.1.3). Auch in Zusammenarbeit mit anderen staatlichen Instituten bemühte sich diese intensiv darum, relevante Daten zusammenzutragen und den Ursachen für die beobachtete Immunsuppression auf die Spur zu kommen.
Dabei erschien den CDC bereits im Mai 1982 die Virusgenese plausibler als Hypothesen, die auf andere Ursachen abstellten, wie der nachfolgende Auszug aus einem CDC-Protokoll nachdrücklich belegt:

„25. Mai 1982
Centers for Disease Control

PROTOKOLL

Titel: *Untersuchungen der möglichen infektiösen Ätiologie der unkomplizierten Immunsuppression bei homosexuellen Männern und der Immunsuppression bei Patienten mit Kaposi-Sarkom/opportunistischen Infektionen (KS-OI) oder Lymphadenopathie-Syndrom (LS).*

I. Einführung

KS-OI-LS ist eine neu beschriebene Konstellation klinischer Erscheinungsbilder, bei denen es sich um unterschiedliche Ausdrucksformen ein und derselben Krankheit handeln kann. Zu den Ausdrucksformen der Krankheit gehören das Kaposi-Sarkom und verschiedene (oft multiple) opportunistische Infektionen. Das bei diesem Syndrom beobachtete Kaposi-Sarkom tritt bei jüngeren Patienten auf und ist maligner als das zuvor aus den Vereinigten Staaten gemeldete; es erinnert stärker an die aus Afrika beschriebene Krankheitsform. Die Fälle opportunistischer Infektionen werden durch eine Vielzahl von Erregern verursacht (Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium-intracellulare, Herpes-Viren, Toxoplasma gondii usw.) und erweisen sich oft als schwer, progredient und letztlich tödlich. Die meisten Patienten verbindet unabhängig von dem klinischen Erscheinungsbild ein gemeinsamer immunologischer Befund — eine Umkehrung des Verhältnisses zwischen Helfer-T-Zellen (T_H) und Suppressor-T-Zellen (T_S). Bei den verschiedenen Erscheinungsbildern kann es sich also um unterschiedliche Ausdrucksformen einer Krankheit unbekannter Ätiologie handeln.

II. Hintergrund

A. Natürlicher Krankheitsverlauf — Eine Hypothese.

Ein denkbares Szenario des natürlichen Verlaufs der zu KS-OI-LS führenden Krankheit sieht folgendermaßen aus. Männliche Homosexuelle bekommen eine Virusinfektion, die durch Intimkontakte übertragen wird. Die Viren können zellgebunden oder frei sein. Sie können in Sperma, Urin oder dem Gastrointestinaltrakt vorhanden sein oder nach einer Schädigung von Kapillaren oder Blutgefäßen der genitalen, analen, rektalen oder oropharyngealen Mukosa mit dem Serum oder Leukozyten übertragen werden. Unter Umständen ist ein direkter Kontakt zwischen zwei Schleimhäuten erforderlich. Bei einer ausgewählten homosexuellen Teilpopulation können diese Viren einige der für die Immunantwort der T-Zellen verantwortlichen Zellen infizieren. Umweltbedingte Kofaktoren, wie z. B. die Inhalation von Nitriten, können die immunsuppressive Wirkung einer gewöhnlichen Virusinfektion auslösen. Ersatzweise könnte es

sich bei den Viren um neuartige Agenzien handeln, z. B. um mutierte oder rekombinante Stämme menschlicher oder tierischer Krankheitserreger. Nach der Ausbildung eines zellulären Immundefekts werden manche Personen gegenüber einer Vielzahl sekundärer opportunistischer Infektionen empfindlich, die zu einer systemischen Erkrankung mit Lymphadenopathie, einer Pneumocystis carinii-Infektion, einem Kaposi-Sarkom (möglicherweise aufgrund eines anderen viralen Agens), einer Infektion des ZNS mit Toxoplasmose, Mycobacterium avium-intracellulare oder anderen opportunistischen Infektionen führen können.

Angesichts dieses Szenarios könnten virale Agenzien aller Wahrscheinlichkeit nach am leichtesten zu einem frühen Zeitpunkt der immunsuppressiven Infektion von Patienten gewonnen werden. Die vermuteten Viren sollten im Serum, in Leukozyten, im Sperma, in den Fäzes, dem Urin, Pharynxsekreten, dem Speichel und Lymphknotengewebe gesucht werden."

Nach dem Auftreten von drei Fällen von PCP bei Patienten mit schwerer Hämophilie A, die Faktorenpräparate erhalten hatten, kam es auf der Grundlage der Virushypothese zwangsläufig zur Befürchtung der Übertragbarkeit des Erregers durch Blut und Blutprodukte. Davon setzten die CDC auch sofort die Hersteller in Kenntnis (vgl. insoweit das Schreiben der CDC an L. G. Hershberger, Ph. D., von den Cutter Laboratories, Inc., vom 9. Juli 1982, abgedruckt unter 4.1 — Dokument 6), und innerhalb der Food and Drug Administration wurde am 23. Juli 1982 ein „Talk paper" (Dokument 7 — ebenfalls unter 4.1 abgedruckt) herausgegeben, das die einschlägigen Informationen und den Hinweis darauf enthält, daß in Faktorkonzentraten ein unbekannter Infektionserreger vorhanden und an der Schwächung des Immunsystems beteiligt sein könnte.

In der Folgezeit fand in den USA eine offensive kontroverse Diskussion zur Risikobewertung und Gefahrenabwehr im Zusammenhang mit AIDS und Blut/Blutprodukten statt. In diese Diskussion wurden von den staatlichen Behörden von Anfang an Experten, Patientenvertreter, Behandler, Industrie und Blutbanken einbezogen (vgl. insoweit beispielhaft Teilnehmerliste und Auszüge aus dem Kurzbericht über die offene Sitzung des PHS-Ausschusses für opportunistische Infektionen bei Hämophilie-Patienten, abgedruckt unter 4.1 — Dokument 8). Der neueste wissenschaftliche Kenntnisstand wurde sofort und unmittelbar an die Beteiligten weitergegeben. Des weiteren wurden zahlreiche Meetings und Workshops sowohl von staatlicher Seite als auch von Hämophilieverbänden und Blutbanken durchgeführt, auf denen kontroverse Diskussionen stattfanden und Argumente offen ausgetauscht wurden. Da an diesen Zusammenkünften, wie aus den dem Untersuchungsausschuß vorliegenden Unterlagen hervorgeht, jeweils auch die Hersteller beteiligt waren, vermag ihr späteres Sich-Berufen auf Nicht-Wissen in keiner Weise zu überzeugen.

Im Laufe des Jahres 1982 verdichtete sich die Hypothese des viralen Ursprungs von AIDS mehr und mehr, und Ende 1982 hatte sich die Risikoeinschätzung der Übertragbarkeit von AIDS durch Blut und Blutprodukte so weit erhärtet, daß immer nachdrücklicher definitive Maßnahmen zur Risikominimierung gefordert wurden. So wandte sich z. B. am 2. November 1982 die NHF u. a. an die Firma Cutter, ein Bayer-Tocherunternehmen, das zu den vier größten amerikanischen Faktor VIII-Herstellern gehört, mit der Bitte, bis zu diesem Zeitpunkt geltende Restriktionen bei der Blutspende auf bestimmte Hochrisikogruppen zu erweitern:

"...

Angesichts der wachsenden Besorgnis über eine mögliche Übertragbarkeit von AIDS durch Blutprodukte hatten der MASAC (Medical and Scientific Advisory Council) und der Vorstand der NHF den Eindruck, daß die derzeitigen Einschränkungen bei Blutspenden (d. h. Personen mit Hepatitis in der Anamnese oder Empfänger einer in jüngerer Zeit vorgenommenen Bluttransfusion) auf die obengenannten Hochrisikogruppen erweitert werden sollten.

...

Wie wir alle wissen, ist dies eine heikle Frage, in der wir keine ungerechtfertigte Alarmstimmung verbreiten möchten. Gleichzeitig nehmen wir jedoch direkten Kontakt mit Ihnen auf, weil wir hoffen, auf diese Weise bei der Ermittlung des besten Weges für den Umgang mit diesem Problem voranzukommen.

..."

Die Antwort der Fa. Cutter vom 15. November 1982 läßt unzweideutig erkennen, daß auch sie die Möglichkeit der Übertragung des Erregers durch Blut und Blutprodukte zum damaligen Zeitpunkt für gegeben hielt:

„Sehr geehrter Herr Carman, sehr geehrter Herr Dr. Aledort,

haben Sie vielen Dank für Ihr Schreiben vom 2. November und die von Ihnen zum Ausdruck gebrachte Besorgnis über die mögliche Übertragung eines Infektionserregers auf Hämophile durch Blutprodukte. Wir teilen Ihre Besorgnis und haben Schritte eingeleitet, die die Möglichkeit verringern werden, daß ein solcher Erreger aufgrund der Verwendung von Cutter-Gerinnungsprodukten durch Hochrisikogruppen übertragen wird.

Alle Plasmalieferanten von Cutter führen den schriftlich niedergelegten Vorschriften entsprechende Spenderuntersuchungen durch, um sicherzustellen, daß die Ober- und Unterarme keine Hauteinstiche oder Narben aufweisen, die auf intravenösen Drogenmißbrauch hindeuten. In Zweifelsfällen (als Folge einer früheren Plasmapherese bezeichnete Hauteinstiche) muß die Herkunft überprüft werden; ansonsten wird der Spender vorsichtshalber abgelehnt.

Seit der Bestätigung des erstmaligen Auftretens von AIDS bei mit Plasmabestandteilen behandelten Hämophilen schließt Cutter sämtliches Plasma aus Plasmazentren, die Spenden durch Homosexuelle bekanntermaßen fördern, von Gerinnungsprodukten aus. Angesichts der Sensibilität der Thematik bemühen wir uns nicht in aller Öffentlichkeit um die Ermittlung gelegentlich aktiver Homosexueller oder

haitianischer Flüchtlinge unter unserer normalen Spenderpopulation.

Unsere anhaltenden Bemühungen um die Förderung eines besseren Verständnisses von AIDS und seines Zusammenhangs mit der Verabreichung von Blutprodukten würden eine beträchtliche Unterstützung erfahren, wenn die NHF uns sämtliche Informationen zukommen lassen könnte, die einen Zusammenhang zwischen den fünf AIDS-Fällen und dem Gerinnungsprodukt von Cutter herstellen könnten. Detaillierte Angaben, wie z. B. Chargennummern, Krankengeschichten usw., würden uns dabei helfen, unser Produkt noch sorgfältiger zu untersuchen.

Haben Sie noch einmal vielen Dank für Ihr Schreiben und die geäußerte Besorgnis. Zögern Sie nicht, jeden Vertreter von Cutter wegen zusätzlicher Informationen oder mit der Bitte um Hilfe anzurufen.
Freundliche Grüße

(Unterschrift) "

Außerordentlich aufschlußreich sind Kurz- und Wortprotokoll zu dem Meeting des Beirats für Blutprodukte (Blood Product Advisory Committee) der FDA am 3. und 4. Dezember 1982 in Bethesda, MD.
Aus ihnen geht die gesamte Bandbreite der damaligen Diskussion zur Thematik AIDS und Gefährdung durch Blut und Blutprodukte sowie zu Möglichkeiten und Notwendigkeit der Risikominimierung und Gefahrenabwehr hervor. Ergebnis der Tagung, wie unter Punkt 29 des Kurzprotokolles zusammengefaßt, war, daß übereinstimmend wegen der anhaltenden Ausbreitung von AIDS und seiner langen Inkubationszeit dringlicher Handlungsbedarf gesehen wurde. Es wurde über verschiedene Maßnahmen zur Risikoverringerung, so den Surrogattest, Spenderselektion und Virusinaktivierungsverfahren bei Hochrisikoprodukten wie Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten, diskutiert. Doch konnte sich das Gremium nicht darauf einigen, eine sofortige Änderung von Vorschriften oder den Erlaß von Regelungen zu empfehlen. Man setzte eher auf freiwillige Schritte der Blutbanken und Hersteller, mit denen sich das Risiko für die Empfänger von Blutprodukten verringern ließe.

„KURZPROTOKOLL — SITZUNG 5
Beirat für Blutprodukte

Office of Biologics
National Center for Drugs and Biologics
Food and Drug Administration
3./4. Dezember 1982
Bethesda, MD

Ordentliche Mitglieder

anwesend

Joseph R. Bove, Vorsitzender
Elizabeth Hafleigh
Ronald D. Miller
William V. Miller
James W. Mosley
John W. Suttie
James G. White
Dorothea Zucker-Franklin

abwesend

Louis W. Sullivan

Geschäftsführer

Clay Sisk

Teilnehmer und Beobachter von der FDA

(auszugsweise)

John Petricciani
Paul Parkman
Dennis Donohue
Gene Murano
Joseph Fratantoni
David Aronson
Robert Gerety
Madge Crouch
John Finlayson
Besy Poindexter
Morris Schaeffer

Sam T. Gibson
Jack Gertzog
Donald Hill
Ann Hoppe
Edward Tabor
Bruce Merchant

Andere Teilnehmer und Beobachter

(auszugsweise)

Hugh Chaplin, Wash. Univ., St. Louis, MO
Ned Maxwell, Univ. of Pittsburgh
Amoz Chernoff, NHLBI, NIH
Ernest Beutler, Scripps Clinic, CA
Ernest Simon, United Blood Services, AZ
Gerald Moore, Letterman Army, Institute of Research, CA
Robert Winslow, CDC
Robert Woodson, Univ. Wisc.
C. Robert Valeri, NBRL, MA
Andrew Heaton, ARCBS, VA
V. Albert Lorvic, RCBTS, Australia
Jon Morrow, Yale Univ.
Robert Bolin, Lettermann Army, Institute of Research, CA
Timothy Estep, Fenwal Corp., IL
Gary Moroff, BRL, ANRC. MD
Stephen Shohet, CRC, Univ. of Calif.
Jay Menitove, Blood Center of Southeast Wisconsin
Prof. A. Fedotenkov, Institute of Hematology & Blood Trans. Moscow
Prof. V. Agranenko, Trans. Moscow
Prof. P. Lundsgaard-Hansen, Univ. Dept. Exp. Surgery, Switzerland

. . .

22. Bei dem Nachmittagsthema der Verringerung der Infektiosität von Faktor VIII-Konzentrat und Faktor VIII-Komplex lag der Schwerpunkt auf Hepatitis B-Virusmarkern. Dieses Thema hängt auch mit der denkbaren Infektiosität anderer Agenzien zusammen und besitzt wegen des Auftretens des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS) bei einigen Hämophilie-Patienten zusätzliches Interesse.

23. Dr. Edward Tabor vom Office of Biologics führte bei der Erörterung der Kriterien für die Annehmbarkeit von Spendern die Hochrisikogruppen für die Übertragung des Hepatitis B-Virus auf. Dazu gehörten Einwanderer aus Hochrisikogebieten, Patienten in Einrichtungen für geistig Behinderte, i. v. Drogenkonsumenten, homosexuell aktive Männer und Patienten auf Hämodialysestationen. Die Risikofaktoren für die NonA/NonB-Hepatitis und möglicherweise auch für das Zytomegalie-Virus und das Epstein-Barr-Virus sind ähnlich.

24. Dr. David Aronson vom Office of Biologics erörterte ein vorgeschlagenes Mindestkriterium für die Virusinaktivierung bei Hochrisikoprodukten wie Antihämophilie-Faktor-Konzentrat und Faktor IX-Komplex. Er schlug die Praxis vor, diese Produkte auf eine Art und Weise zu behandeln, die nachweislich die Infektiosität eines Inokulums von 1 x 10^{2-3} infektiösen Schimpansen-Hepatitisdosen je ml beseitigt. Dr. Aronson beschrieb mehrere experimentelle Methoden, darunter die Hitzeinaktivierung, die Inaktivierung mittels Propiolacton und UV-Bestrahlung, die Beseitigung durch Affinitätschromatographie, die Antikörper-Inaktivierung, die Immunabsorption durch immobilisierte Antikörper, die Ausfällung mittels Polyethylenglycol und weitere als firmeneigen angesehene Methoden. Das Hepatitis B-Virus wurde als Marker ausgewählt, weil für die NonA/NonB-Hepatitis keinerlei Materialien und Methoden verfügbar sind.

25. Dr. Robert Gerety vom Office of Biologics beschrieb einige in seinem Laboratorium durchgeführte Versuche mit Verfahren zur Entfernung, Inaktivierung oder Neutralisierung von Viren. Er ging außerdem vor allem auf die Hochrisikoprodukte Antihämophilie-Faktor und Faktor IX ein. Er erklärte, eine Untersuchung von Endprodukten auf das Vorhandensein auf Hepatitis B-Oberflächenantigen (HB_sAg) habe sich nicht als sinnvoll erwiesen, wahrscheinlich wegen einer unterschiedlichen Verteilung des Antigens und der Infektiosität während des Fraktionierungsvorgangs. Obwohl ein HB_sAg-Test des Endprodukts vorgeschrieben ist, hat das Nichtvorhandensein von HB_sAg die Übertragung der Virushepatitis B durch diese Produkte nicht zu verhindern vermocht. Bei früheren Untersuchungen in der Hepatitis-Abteilung war es nicht gelungen, rund 10^5 infektiöse Dosen des Hepatitis B-Virus mittels Polyethylenglycol oder Festphasen-Immunoassay zu entfernen. Diese Dosierung könnte das System jedoch übermäßig beanspruchen, und neuere Verfahren könnten sich als wirksamer erweisen. Die spezifische Neutralisierung durch Antikörper hätte theoretisch den Vorteil, die Aktivität des Produkts zu erhalten und wäre nicht immunogen, doch läge der Nachteil in der ausschließlichen Beseitigung der HBV-Infektiosität, während andere unbekannte Erreger unbehelligt blieben (bis vor ihnen schützende Antikörper vorhanden sind). In einer Studie, die mit Faktor IX-Komplex mit 10^{3-5} infektiösen Schimpansendosen durchgeführt wurde, wurden zwei Schimpansen durch das neutralisierte Material nicht infiziert, während es bei einem Kontrolltier zu einer typischen Virushepatitis B kam. Dr. Gerety erwähnte mehrere andere Studien: 1. Das Zentrallaboratorium des Bluttransfusionsdienstes des Niederländischen Roten Kreuzes setzt allen aus seiner Sicht als Hochrisikoprodukte anzusehenden Produkten 0,4 internationale Einheiten Hepatitis B-Antikörper je ml zu. Über die Empfänger dieser Produkte liegen keine Prospektivdaten vor, doch beruhte die Menge von 0,4 internationalen Einheiten auf Studien an 11 Schimpansen im Rahmen eines Experiments mit titriertem infektiösem Inokulum. 2. Bei einem kleinen Experiment in der Abteilung für Blut und Blutprodukte wurde ein mit Natriumcitrat stabilisiertes Antithrombin III-Präparat mit 10^3 infektiösen Schimpansendosen HBV-infiziert und 10 Stunden lang bei 60° C erhitzt. Während es im Kaninchenmodell 82 % seiner Aktivität behielt, war es bei dem Tier, dem es eingeimpft wurde, nicht infektiös. Das Kontrolltier wies Anzeichen einer Virushepatitis B auf. 3. Ein einer Wärmebehandlung unterzogenes AHF-Präparat der Behringwerke konnte 10^{4-5} infektiöse Schimpansendosen inaktivieren, die dem an 4 Schimpansen getesteten Ausgangsplasma zugegeben worden waren. 4. Hitzeinaktivierungsstudien wurden auch mit infektiösem NonA/NonB-Hepatitismaterial durchgeführt, und hierdurch scheint die Infektiosität ebenso wirksam beseitigt worden zu sein. Dr. Gerety erklärte, Untersuchungen der Hitzeinaktivierung sollten folgende Elemente umfassen: 1. eine Bestimmung des Infektiositätstiters; 2. die Gewähr, daß das Produkt, dem das infektiöse Material zugesetzt wird, keine interferierenden Antikörper aufweist; 3. ein individuell empfängliches Tiermodell und 4. einen serologischen Antigen- und Antikörper-Test zur Ermittlung der Empfindlichkeit und des Vorliegens von Infektionen. Diese und andere Laborkontrollen wurden nicht bei allen besprochenen Studien vorgenommen.

26. Dr. Jay Menitove vom Blood Center of Southeast Wisconsin, Milwaukee, WI, berichtete über eine Reihe von Studien bei Hämophilen, von denen einige AHF-Konzentrat erhalten hatten, während andere nur AHF-Kryopräzipitat bekommen hatten. Bei einer Messung des T4/T3-Zellverhältnisses in jeder Gruppe stellte er bei den Patienten, die AHF erhalten hatten, ein vermindertes Verhältnis fest. Ähnliche Veränderungen waren bei AIDS-Patienten beobachtet worden. In seine Studie waren 42 Patienten eingeschlossen worden, 9 in der mit dem Kryopräzipitat behandelten Gruppe und 33 in der AHF-Gruppe. Einer der 9 Patienten der Kryopräzipitat-Gruppe wies ein verändertes T4/T3-Verhältnis auf, ebenso auch 16 der 33 Patienten in der AHF-Gruppe. Bei den Patienten der AHF-Gruppe wurde keine Korrelation festgestellt, die auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung schließen ließ.

27. Dr. Bruce Evatt von den Centers for Disease Control in Atlanta, Georgia, setzte den Ausschuß von dem derzeitigen Stand der eigenen Untersu-

chungen über AIDS in Kenntnis. Er führte aus, die Epidemie weise ein nahezu exponentielles Wachstum auf und seit 1979 seien im Inland 788 und im Ausland rund 50 Fälle gemeldet worden. Die Inkubationszeit beträgt, nach den rund 35 Fällen zu urteilen, für die eine Übertragung von Mensch zu Mensch nachgewiesen wurde, rund 4—7 Monate mit einer ungefähr genauso langen Vorlaufzeit vor der Diagnostizierung. Das epidemiologische Grundmuster scheint dem der Hepatitis B zu ähneln. Es kommt mittlerweile zu Fällen bei Kontaktpersonen von Angehörigen der Hochrisikogruppen. Bei 8 Hämophilen, die AHF bekamen, wurde mittlerweile eine AIDS-Erkrankung gemeldet, und 3 von ihnen leben noch. In den letzten anderthalb Jahren wurden rund 5 AIDS-Fälle bei Patienten gemeldet, die Bluttransfusionen erhalten hatten. In einem bestätigten Fall handelte es sich um ein Kind, das bei der Geburt eine Austauschtransfusion erhalten hatte, danach gesund gewesen war und anschließend AIDS bekommen hatte. Bei einem Spender wurde später — sieben Monate nach der Spende — AIDS diagnostiziert. Dr. Evatts äußerte die Befürchtung, transfusionsbedingte AIDS-Erkrankungen könnten dem gleichen ansteigenden Muster wie bei Hämophilie-Patienten folgen.

28. Nach den obigen Angaben liegt der Schluß nahe, daß AHF-Kryopräzipitat AHF-Konzentrat vorzuziehen sein könnte und daß die Anforderungen an AHF dahingehend geändert werden könnten, daß während der Verarbeitung ein Inaktivierungsverfahren vorgesehen werden sollte. Mehrere Nachteile beider Alternativen wurden erörtert. Beim Kryopräzipitat bestehen unter anderem Probleme mit der Bequemlichkeit für den Patienten, der Verarbeitung und der Verteilung. Bei AHF führen die meisten Verfahren zur Verminderung der Infektiosität zu einer geringeren Ausbeute an Faktor VIII, zu höheren Kosten und möglicherweise auch zu einer Produktverknappung. Über den letztgenannten Punkt wurde Besorgnis geäußert, da rund 10 % der derzeitigen Hämophilie-Patienten ohne Virushepatitis B-Marker (aber alle neuen Patienten) aus der Beseitigung der Virushepatitis B-Infektiosität Nutzen ziehen könnten. Für die neuen Patienten steht jetzt eine wirksame Vakzine zur Verfügung. Einige Teilnehmer zogen es vor, die Produkte unverändert zu lassen, es sei denn, es könne eindeutig nachgewiesen werden, daß AIDS mit HBV in Zusammenhang steht und erklärten, die Probleme mit HBV seien gegenwärtig nicht sonderlich gravierend.

29. Gegen Ende der Sitzung bestand der Eindruck, wegen der anhaltenden Ausbreitung von AIDS und seiner langen Inkubationszeit dringend handeln zu müssen. Es wurden Sofortmaßnahmen zur Risikoverringerung vorgeschlagen, da noch keine endgültigen Antworten vorliegen. Dazu gehören die verstärkte Nutzung von Kryopräzipitaten, die Entwicklung weniger infektiöser Faktor VIII- und IX-Produkte, der Ausschluß potentieller Hochrisikospender und die Übernahme zusätzlicher Screening-Tests auf infektiöse Marker in Spenderblut. Auf der nächsten Ausschußsitzung werden interne Besprechungen mit den Herstellern angesetzt werden, um deren Bemühungen zur Bereitstellung weniger infektiöser Produkte zu evaluieren. Außerdem ist eine Sitzung über Tests zur Verhinderung der Hepatitisübertragung durch Transfusionen vorgesehen.

30. Der Ausschuß empfahl zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinerlei sofortige Änderungen der Vorschriften über Biologika oder den Erlaß von Regelungen. Zur Zeit werden von den Blutbanken, den CDC, den NIH und der FDA sowie den Herstellern mehrere Untersuchungen intensiv betrieben, die zu Schritten führen könnten, mit denen sich das Risiko für die Empfänger von Blutprodukten verringern ließe.

31. Obwohl für diese Sitzung eine geschlossene Veranstaltung anberaumt worden war, kam es nicht dazu. Die Sitzung wurde am 4. Dezember 1982 um 15.30 geschlossen."

„Wortprotokoll — Sitzung des Beirats für Blutprodukte am 4. Dezember 1982

...

Dr. Evatt: Ich habe diesen Ausschuß ja schon einmal informiert, so daß ich keine Einzelheiten des Syndroms ansprechen werde. Statt dessen möchte ich eine Art Aktualisierung im Hinblick auf die gegenwärtigen Entwicklungen vornehmen. Lassen Sie mich anhand einiger Dias auf ein paar Dinge eingehen. Der Grund, weshalb wir allmählich den Eindruck gewinnen, daß es sich hierbei vorwiegend um einen durch die Virushepatitis B übertragenen Infektionserreger handelt, liegt mit Sicherheit vor allem in den betroffenen Gruppen. Das sind homosexuelle Männer, i. v. Drogenkonsumenten, Haitianer und jetzt die Hämophilie-Patienten. Wir wenden weiterhin eine recht strikte Definition des Syndroms an und bleiben dabei, daß entweder eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie oder eine andere opportunistische Infektion oder aber ein Kaposi-Sarkom oder eine Kombination von beiden zusammen mit einer Suppression der T-Zell-Funktion — insbesondere der T-Helfer-Zelle — vorliegen muß, damit eine Einstufung als AIDS-Fall erfolgen kann. Das ist vielleicht zu eng gesehen, und natürlich schließen wir bei dieser spezifischen Erkrankung möglicherweise subklinische Fälle aus.
Als wir die Zahl der frühzeitig in Erscheinung tretenden Risikofaktoren zu betrachten versuchten, fiel in den vier von uns identifizierten Gruppen eigentlich nur eine hohe Inzidenz der Virushepatitis B auf. Bei allen diesen Gruppen konnten wir eine Hepatitis B-Inzidenz von 85 bis 90 % messen. Alle haben also eine hohe Hepatitis B-Inzidenz. Die anderen vermuteten Risikofaktoren fielen dagegen eindeutig ab, und die Gruppen unterscheiden sich ansonsten ganz beträchtlich.
Statt eines Dias möchte ich Ihnen lieber die neueste Kurve der epidemischen Entwicklung zeigen, aus der Sie die Zunahme der Fälle erkennen können. Diese Darstellung wurde gerade erst am Freitag fertiggestellt. Daraus wird deutlich, daß die Epidemie weiter-

hin ausgesprochen exponentiell zunimmt und wir können weiterhin alle 6 Monate eine Verdoppelung der Rate beobachten. Dieses Muster hat sich fortgesetzt. Wir sind jetzt also bei 788 Fällen in den USA und 50 gemeldeten Fällen im Ausland, auch wenn wir uns der Genauigkeit bei den ausländischen Fällen nicht wirklich sicher sein können.

Dr. Maxwell: Und der Zeitraum? Ein Jahr, zwei Jahre?

Dr. Evatt: Die ersten Fälle traten Mitte 1979 auf oder wurden damals diagnostiziert. Der Zeitrahmen reicht also von Mitte 1979 bis heute. Vor Januar 1980 gab es nur wenige Fälle. Es gab die Krankheit vor 1979 ganz einfach nicht in nennenswertem Umfang in den Vereinigten Staaten.

Die Inkubationszeit, die wir bei dieser Krankheit beobachten — bei rund 35 Fällen, in denen wir eine Ausbreitung von Person zu Person dokumentieren konnten, d.h. eine Person bekommt AIDS und hat Kontakt mit einer anderen Person, die dann auch an AIDS erkrankt — liegt bei 4, 6, 7 Monaten, und es gibt, wie wir meinen, ein Prodromalstadium von ungefähr der gleichen Dauer. Die Exposition gegenüber dem Erreger und die Diagnostizierung der Krankheit trennt somit ein Zeitraum von ein oder zwei Jahren. Dies hat also zuerst einmal recht weitreichende Folgewirkungen für die Bemühungen um die Aufklärung der Ätiologie und zum zweiten auch für potentielle Blutspender.

Das Grundmuster scheint dem der Virushepatitis B sehr zu ähneln. Wir erleben also jetzt Fälle bei Ehepartnern von Patienten, Sexualpartnern von Patienten, heterosexuellen Partnern von Patienten. Hier beginnt eine Ausbreitung von männlichen auf weibliche Kontaktformen. Darüber hinaus werden eine Reihe von Kindern untersucht, die anscheinend AIDS sehr ähnliche Syndrome aufweisen und entweder zu den Hochrisikogruppen gehören, zum Beispiel Haitianer, oder Patienten mit Eltern sind, die drogenabhängig sind, oder aus Familien mit AIDS-Kranken stammen. Das sind alles sehr vorläufige Daten, doch sehen einige von ihnen so aus, als könnten sie einer eingehenderen Prüfung standhalten. Das nur als Randbemerkung.

Wenn Sie sich die Überlebenskurve dieser Patienten nach Monaten nach der Diagnose anschauen — und so, das müssen Sie sehen, definieren wir die Krankheit, und vielleicht definieren wir sie zu einem Zeitpunkt, wo die Kranken schon todgeweiht sind —, dann sehen Sie auf dieser Achse die Monate nach der Diagnose und dann den kumulierten Anteil der Überlebenden. Das ist nur ein Diagramm für die Patienten, die wir haben. Patienten, die eine Pneumocystis — carinii-Pneumonie oder andere opportunistische Infektionen bekommen, sind nach 24 Monaten eigentlich ausnahmslos tot. Diejenigen, die nur ein Kaposi Sarkom haben und bei denen die Immunschwäche weniger stark ausgeprägt ist, nehmen einen sehr ähnlichen, durch diese parallele Kurve angegebenen Verlauf.

Bei den Hämophilie-Patienten haben wir jetzt über die drei gemeldeten hinaus fünf weitere Fälle. Ich will diese Fälle nicht im einzelnen ansprechen, aber wenn jemand von Ihnen Fragen hat, können Sie diese Fragen wohl nachher noch stellen. Das Alter reicht von 7 Jahren — unser jüngster Patient — über 10, 49 und 52 Jahre bis zu 55 Jahren. Diese Patienten zeigen ein eher klassisches Krankheitsbild. Die meisten von ihnen hatten eine Pneumocystis — carinii-Pneumonie, und zwei sind verstorben, während drei noch am Leben sind. Von unseren einmal 8 Patienten sind also bis auf drei jetzt alle tot.

Wir haben einen weiteren Fall mit einem zugrundeliegenden B-Zell-Defekt, den wir zur Zeit nicht mitzählen.

Eine Reihe von Fällen — im wesentlichen fünf — werden ebenfalls untersucht. Sie hatten AIDS bekommen und während der letzten anderthalb Jahre oder so außerdem Bluttransfusionen erhalten. Einer dieser Fälle ist näher untersucht worden und betraf ein kleines Kind, das bei der Geburt eine Austauschtransfusion erhalten hatte, danach gesund gewesen war und anschließlich AIDS bekommen hatte. Der Spender konnte ermittelt werden und stellte sich als einer der Patienten heraus, die 7 Monate nach der Blutspende AIDS bekommen hatten. Er bestritt energisch, homosexuell zu sein, doch beim Betreten seiner Wohnung nach seinem Tode wurden dort eine Reihe von Gerätschaften gefunden, und aus Gesprächen mit seinen Freunden ließ sich entnehmen, daß er homosexuell war.

Hier besteht also nach meiner Meinung ein recht eindeutiger Zusammenhang zwischen Spender und Empfänger.

Wir haben noch einen weiteren Fall, der einen sehr klaren Hinweis gibt, obwohl wir ihn zur Zeit wirklich noch nicht klassifizieren können, solange wir den Patienten, bei dem zur Zeit Laboruntersuchungen laufen, nicht eingehender untersucht haben.

Ich glaube also, daß transfusionsbedingtes AIDS sehr schnell im Kommen ist und wahrscheinlich der gleichen Kurve folgen wird, die wir bei den Hämophilie-Patienten gesehen haben.

Damit sind Sie wohl recht gut über die jüngsten Erkenntnisse und Entwicklungen auf dem laufenden.

Dr. Bove: Danke. Damit steht das Thema nun zur Diskussion, und es können Fragen gestellt werden.

...

Dr. Bove: Dr. Tabor?

Dr. Tabor: Besteht vielleicht die Möglichkeit, die Diskussion einen Augenblick von dem sehr interessanten Thema AIDS auf die von Dr. Gerety und Dr. Aronson erörterte Problematik zu lenken, da diese sich nach meiner Meinung eher direkt als indirekt auf AIDS auswirken kann.

Die Frage lautet eigentlich — die Frage an das Panel und vielleicht an jedermann —, was die Virushepatitis B als möglichen Marker des Vorliegens einer NonA/NonB-Hepatitis oder eines hohen AIDS-Risikos angeht, ob wir an einem Zeitpunkt angelangt sind, wo die Technologie so fortgeschritten ist, daß die Hersteller dieser Faktorkonzentrate aufgefordert oder gezwungen werden können, eine Behandlung, wenigstens eine Mindestbehandlung vorzunehmen, um die Infektiosität dieser Produkte zu verringern? Seit über zwei Jahren sind mindestens zwei verschiedene Methoden veröffentlicht: die Methode der Behringwerke und die Immuninaktivierungsmethode. Die Frage lautet, ob wir an einem Zeitpunkt angelangt sind, wo wir wirklich etwas tun sollten, um die Infektiosität dieser Produkte zu verringern und viel-

leicht, wie von Dr. Aronson vorgeschlagen, die Virushepatitis B als Marker dafür heranziehen sollten, ob wir die Infektiosität tatsächlich reduzieren.

Dr. Bove: Möchten Sie dazu etwas sagen, Dr. Aledort?

Dr. Aledort: Ja.

Dr. Bove: Ich denke, das ist eine gute Frage, die ich für einige Minuten, wenn es geht, ohnehin in den Vordergrund rücken möchte. Wir haben dann noch genug Zeit, um auf andere Dinge zurückzukommen.

...

... Könnte Dr. Aledort uns sagen, was er für einen angemessenen Faktor VIII-Verlust bei einem Sterilisierungsverfahren hält, wenn man dann die hinreichende Gewißheit hat, über ein steriles Produkt zu verfügen und welchen Preis in Dollar er bereit wäre, dafür zu zahlen.

Dr. Aledort: Diese Frage ist nur recht und billig. Ich bin nicht sicher, daß ich Ihnen darauf eine endgültige Antwort geben kann. Zuerst einmal sind Sterilität und eine Verminderung um zweieinhalb logarithmische Einheiten nicht das gleiche. Sie haben mir also eine doppelte Frage gestellt. Steril ist etwas ganz anderes. Wenn wir wüßten, daß es völlig frei von jeder Art von übertragbarem Faktor ist, könnte der Zielkonflikt wohl noch leichter beschrieben werden.

Dr. Donohue: Steril im Sinne der Wortwahl von Dave.

Dr. Aledort: Gut, aber das heißt meiner Meinung nach nicht steril. Im Augenblick muß wohl eingeräumt werden, daß hochreiner Faktor VIII Verluste von bis zu 90 bis 95 % des ursprünglichen Ausgangsmaterials aufweist. Ein Produkt mittlerer Reinheit hat 75 bis 80 %. Die Kosten bei einem durchschnittlichen Hämophilen sind heute recht hoch. Der Herstellerpreis beläuft sich auf rund 5 000 bis 6 000 Dollar pro Jahr ohne jegliche Aufschläge für Apotheken, Blutbanken usw. Viele Familien haben mehr als zwei hämophile Kinder. Trotz Erkennung der Überträger können wir heute keine Abnahme der Geburtenzahl neuer Hämophiler in den Vereinigten Staaten feststellen. Wir liegen also aus meiner Sicht schon deutlich über den technologisch Akzeptablen, wenn 75 % oder gar bis zu 90 % verloren gehen. Ich weiß nicht, wie es irgendwie besser werden soll, wenn nicht ein wirklich völlig steriles Produkt hergestellt wird. Ich weiß, daß die Marketingverantwortlichen den Preis um 50 % erhöhen wollen und hier besteht ein gewaltiges Einschüchterungspotential gegenüber den Empfängern, wenn man sagt, das hier sei „steril" und sei besser für einen. Ich bin nicht sicher, ob es wirklich besser für einen ist, und wenn ich davon stärker überzeugt wäre, würde man wahrscheinlich neue Verhandlungen aufnehmen und erst einmal weitersehen. Es gibt zu viele Unbekannte in der Gleichung.

Dr. Bove: Dr. Gerety?

Dr. Gerety: Ich hätte von Dr. Aledort gerne etwas klargestellt, um zu sehen, ob ich wirklich gehört habe, was ich zu hören glaubte. Sie würden die Viren lieber in dem von den Eltern verabreichten Produkt belassen, das zwischen den US-Bundesstaaten gehandelt wird und an neu diagnostizierte Bluter und die zehn Prozent Seronegativen geht, statt zu versuchen, sie zu entfernen — und wir haben alle über Produktverlust gesprochen, wobei ich darauf hinwies, daß ein Globulinzusatz wahrscheinlich nicht zu einem Verlust an Produktaktivität führt, und die Kosten des Globulins haben wir überhaupt nicht besprochen. Sie würden es also eher so lassen, obwohl Sie wissen, daß es Viren enthält, statt diese zu entfernen und das Produkt herzustellen — das ja im Augenblick nur von Hämophilen mit einem entsprechenden Mangel verwendet wird, da es ein Hochrisikoprodukt ist, aber sinnvollerweise in einem medizinisch überwachten Rahmen bei anderen Patienten mit sehr hohem Hepatitisrisiko eingesetzt werden könnte, postoperativ, bei einer Lebererkrankung oder bei Neugeborenen mit Faktor VIII-Mangel — würden also nicht versuchen, die Viren zu entfernen, von denen wir wissen, daß wir sie mit Hilfe eines Verfahrens eliminieren können, bei dem experimentell im Falle von AT-III 82 % der Aktivität erhalten bleiben können — und dabei bin ich fest davon überzeugt, daß die Industrie hier noch besser als wir arbeiten kann — sondern Sie würden alles so lassen, wie es ist.

Dr. Aledort: Ich bin froh, daß ich hier nicht wie im Zeugenstand mit Ja oder Nein antworten muß. Ich möchte Ihnen eine Antwort mit einigen Einschränkungen geben. Ja, ich würde die Dinge so lassen, wie sie sind, bis Sie mir sagen können, daß eine Produktverbesserung wirklich besser ist.

Dr. Gerety: Das haben wir aber doch wohl getan.

Dr. Aledort: Nein, das haben Sie nicht.

...

Dr. Gerety: Vielleicht werde ich ja jünger statt älter, aber ich sehe meine Aufgabe eigentlich darin, Produkte sicher, rein und wirkungsstark zu machen. Wenn man weiß, daß sie Viren enthalten und es Mittel zu ihrer Entfernung gibt, ... (unleserlich; Anm. d. Üb.). Ich wäre aber wohl pflichtvergessen, wenn ich nicht sagte, daß, wenn wir wissen, daß etwas ein Virus enthält, ich mir kein Produkt denken kann, bei dem wir es ganz einfach drinließen, zwischen den Bundesstaaten der USA vertrieben und an Menschen verabreichen ließen. Wir reden so, als gehörte dem Hämophilen das Produkt. Ich möchte nicht, daß über das, was ich hier zu sagen versuche, Verwirrung entsteht. Dem Hämophilen gehört das Produkt, denn nur in dieser Bevölkerungsgruppe überwiegt der Nutzen das Risiko, da wir ja wissen, daß Viren enthalten sind. Ich kann nicht vorhersagen und weiß auch nicht — ich bin ja kein praktizierender Arzt —, welchen Nutzen diese Produkte bei Nicht-Hämophilen haben könnten, wenn man ihnen versichern könnte, daß sie nicht die Viren enthalten, die sie, wir wir alle wissen, gegenwärtig in sich tragen.

Dr. Bove: Gut gesagt.

Dr. Gerety: Ich spreche nicht über AHF. Ich spreche über Faktor VIII und Faktor IX — über beide Produkte. Ich glaube, heute diskutieren wir über Hochrisikoprodukte ganz allgemein, auch wenn es im Titel AHF hieß.

Dr. Menitove: Als Vertreter eines Blutspendezentrums, das Faktor VIII-Produkte abgibt, hierzu meine Frage, ob wir die Patienten durch eine Packungsbeilage oder auf anderem Wege davon in Kenntnis setzen müssen, daß dieses Produkt potentiell oder möglicherweise mit einem neuen Krankheitssyndrom in Zusammenhang stehen könnte.

...

Dr. Bove: Jedenfalls ist klar, daß diese Gleichung dadurch beeinflußt werden wird, was in den nächsten 6 oder 12 Monaten mit den Hämophilen geschehen wird. Wenn ich die Daten richtig verstanden habe, wurde der erste Fall bei einem Hämophilie-Patienten im Januar 1982 gemeldet. Das war 6 Monate vor dem zweiten Fall im Juni. Seitdem sind 6 weitere Patienten hinzugekommen. Wir verfügen jetzt über 8 gut dokumentierte Fälle aus einer Population von 15000 bis 20000. Die genaue Zahl ist wohl niemandem bekannt. Sollte sich diese Zahl jedoch in den nächsten 6 bis 12 Monaten verdoppeln, verdreifachen oder vervierfachen, würde die Gleichung aber wohl sehr, sehr stark gewichtet werden. Zwar könnte aus meiner Sicht niemand beweisen, daß gegen das Hepatitis B-Virus wirksame Inaktivierungsschritte auch gegen einen anderen Erreger, der gar nicht einmal ein Virus sein muß, wirksam sind, doch wenn ich hämophil wäre und die Todesrate in dieser kleinen Population dem ungünstigsten Denkmodell auch nur nahekäme, wären meiner Meinung nach eine ganze Reihe von Leuten bereit, sich auf dieses Würfelspiel einzulassen und sich für das inaktivierte Produkt zu entscheiden.

...

Dr. Bove: Normalerweise schreie ich nicht nach sofortigen Maßnahmen. Ich halte mich in diesem Bereich für konservativ. In dem Maße jedoch, wie ich einen ersten Eindruck von dem AIDS-Problem bekomme, beunruhigt es mich wegen des anscheinend vorhandenen Katastrophenpotentials und weil ich wirklich nicht weiß, was dagegen getan werden kann.

Frau Hafleigh: Wie frühzeitig tritt die Lymphopenie auf?

Dr. Evatt: Wenn man sich anschaut, wie sich diese Dinge entwickeln, besteht der einzige aussagekräftige Hinweis, den wir haben, darin, daß rund 40 Homosexuelle, die zu uns kamen und die wir in der Klinik untersuchten, das Lymphadenopathie-Syndrom hatten. Tom Spira aus meiner Abteilung verfolgt die Entwicklung dieser Patienten. Vier oder fünf von ihnen haben inzwischen AIDS bekommen. Während des frühen Prodromalstadiums weisen sie häufig ausgeprägte Lymphadenopathien auf und zeigen dann unter Umständen noch keine Lymphopenie. Bei einigen dieser Patienten kommt es manchmal zuerst zu einer Umkehrung des Verhältnisses, aber gewöhnlich ist anfänglich eine Zunahme der Suppressorzellen zu beobachten. Wenn man diese Patienten dann weiterverfolgt, nehmen die T-Zellen ab, und es tritt ein Verlust an Helferzellen ein. Das Verhältnis bleibt umgekehrt, und allmählich kommt es bei den Patienten zu einer Lymphopenie. Die Lymphopenie stellt mit Sicherheit die billigste und konsequenteste Methode für ein Screening der Patienten im Hinblick auf die Krankheit dar. Erschreckend ist im Augenblick eine recht großangelegte Studie, die wir in Atlanta bei einer Reihe unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen, darunter auch Hämophile, durchführen. Von den 30 Hämophilen, die wir erfaßt haben — und das ist nicht die ganze Studie, denn wahrscheinlich werden wir in Atlanta auf 50 kommen —, haben 25 bis 30 % eine Lymphopenie mit Lymphozytenzahlen unter 1000. Das ist wirklich beängstigend, denn es unterscheidet sich in jeder Hinsicht von der in Florida durchgeführten Studie. Wir wissen nicht, was das bedeutet, denn ich habe keinen Zugang zu den Studien über die T-Zell-Funktionen. Diese werden erst in den nächsten zwei oder drei Wochen erscheinen. Sie stehen alle vor der Veröffentlichung. Wenn sich das aber bewahrheitet, handelt es sich um ein wirklich erschreckendes Ergebnis. Wir werden diese Patienten erneut testen und die Stimmigkeit überprüfen, um sicher zu sein, daß die Lymphozytenzahl nicht durch etwas anderes verringert wird.

Dr. Bove: Wissen Sie, ab und zu muß man einfach etwas riskieren. Das haben wir zum Beispiel mit der Schweineinfluenza versucht. Allerdings ist die Vorlaufzeit so lang. Wenn dieser Ausschuß, das Büro, die Hersteller und die Behandler sich meinetwegen auch jetzt noch auf das Risiko einlassen wollten und sagten, daß wir schnell und ganz energisch ein Programm zur Inaktivierung des Hepatitis B-Virus in Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentrat aufstellen müssen, und vielleicht hoffen, daß unsere jeweiligen Maßnahmen andere Viren inaktivieren, würde es immer noch ein Jahr oder länger dauern, bis sich dies auf dem Markt auswirken würde. Ich weiß, wie ich selbst dazu stehe, kann aber nicht sagen, wie das System in Bewegung gebracht werden kann, denn das ist ein gewaltiges Glücksspiel."

Wie schon bei dem Meeting des Beirats für Blutprodukte der FDA am 3. und 4. Dezember 1982 in Bethesda wurden auch bei einer CDC-Tagung seitens der Arbeitsgruppe zur Ermittlung von Möglichkeiten zur Verhütung des erworbenen Immunschwächesyndroms am 4. Januar 1983 in Atlanta und bei einem Strategie-Meeting von NHF und Industrie am 14. Januar 1983 in New York City nochmals der Sachstand zu AIDS, insbesondere die Möglichkeit der Krankheitsübertragung durch Blut und Blutprodukte, und die unterschiedlichen Präventionsmöglichkeiten eingehend und kontrovers erörtert. Da die dem Untersuchungsausschuß vorliegenden Dokumente zu diesen Tagungen äußerst aufschlußreich sind, finden sie sich unter 4.1 abgedruckt (Dokumente 9, 10 und 11), ebenso wie Schriftstücke, die sich auf die beiden Tagungen beziehen: ein internes Memorandum von Dr. Francis von den CDC vom 6. Januar 1983, in dem dieser seine Befürchtung ausspricht, für die Hämophilen könne es bereits zu spät sein (Dokument 12), die internen Cutter-Vermerke vom 6. Januar 1983 zum Atlanta-Meeting (Dokument 13) und vom 17. Januar 1983 zum New York-Meeting (Dokument 14) sowie ein über die Atlanta-Tagung berichtender Artikel aus der Zeitschrift „Science" vom 21. Januar 1983 (Dokument 15).

Zwar gab es bei den genannten Treffen noch vereinzelte Stimmen, die den Zusammenhang zwischen AIDS und Blut/Blutprodukten nicht anerkennen wollten. Insgesamt war man sich aber darüber einig, daß Anlaß zu großer Sorge bestehe und die Hämophilie-Patienten als besonders gefährdete Gruppe einzustufen seien.

Dies wird auch durch weitere Dokumente unterstrichen, die nachdrücklich belegen, daß sich sowohl das Amerikanische Rote Kreuz als auch die Hersteller der äußerst ernsten Risikolage sehr wohl bewußt waren. Von diesem Umstand zeugen das unter 4.1 abgedruckte Schreiben des Amerikanischen Roten Kreu-

zes vom 29. Dezember 1982 (Dokument 16), der im bereits erwähnten Cutter-Vermerk vom 17. Januar 1983 (Dokument 14) enthaltene Hinweis: „Sowohl Alpha als auch Hyland nehmen das AIDS-Problem **sehr** ernst." und insbesondere auch das im folgenden wiedergegebene interne Cutter-Memo mit einer Empfehlung von Ed Cutter — bis zur Übernahme des Unternehmens durch Bayer Inhaber der Firma —, für die Faktorpräparate IX und VIII einen Warnhinweis hinsichtlich AIDS aufzunehmen:

„Cutter

29. Dezember 1982

an: Jack Ryan, Carolyn Patrick, Wayne Johnson, Ralph Roussell, George Akin
von: Ed Cutter
Betr.: AIDS

Es scheint mir ratsam, in unsere Literatur zu Faktor IX und Faktor VIII einen Warnhinweis zu AIDS aufzunehmen. Wie ich feststelle, ist sehr wenig über AIDS und die Verbindung bekannt, die zwischen den von uns hergestellten Produkten und der Verursachung dieses Syndroms besteht. Dennoch sind Prozesse unvermeidlich, und wir müssen Sorgfalt walten lassen und all unsere Erkenntnisse an die Ärzte weitergeben, die das Produkt verschreiben. Meiner Meinung nach sind hierfür, wenn wir uns auf den Wortlaut unserer Botschaft geeinigt haben, drei Schritte erforderlich.

1. Integrierung in die Packungsbeilage.
2. Aufklärung des Außendienstes.
3. Da die Ärzte die Packungsbeilagen kaum lesen, einen Brief an Fachärzte für Hämatologie versenden, in dem sie über die Warnung auf dem Beipackzettel unterrichtet werden.

Ed Cutter"

Diese Empfehlung wurde nicht aufgegriffen. „Sie wurde diskutiert. Aber man hatte das Gefühl, es seien nicht genügend Kenntnisse vorhanden, um im Jahre 1982 eine Warnung herauszugeben", bemerkte hierzu ein Rechtsanwalt des Unternehmens (zitiert nach Gilbert M. Gaul, „Judge allows use of AIDS memo in hemophiliacs' suit", in: „The Philadelphia Inquirer", 16. Mai 1990).
Auch in der Arztinformation zu Koate[R], dem von Cutter vertriebenen Faktor VIII-Präparat, vom März 1983 (abgedruckt unter 4.1 — Dokument 17) taucht noch immer keine AIDS-Warnung auf.

Zwar war man sich darüber einig, daß es erforderlich sei, Maßnahmen zu ergreifen; aber es wurde höchst unterschiedlich bewertet, welche. Empfehlungen für das Risiko für Hämophile begrenzende Maßnahmen wurden z. B. abgegeben von Dr. Francis in seinem bereits erwähnten Vermerk vom 6. Januar 1983 (Dokument 12), von dem Vorsitzenden des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirats der NHF, Dr. Hoyer, in einem Brief an Dr. Koplan von den CDC vom 6. Januar 1983 (abgedruckt unter 4.1 — Dokument 18), der NHF selbst (vgl. das bereits erwähnte Dokument 11) und der American Blood Resources Association (ABRA) in einer Erklärung vom 28. Januar 1983 (abgedruckt unter 4.1 — Dokument 19).

Als Präventionsmöglichkeiten wurden primär erörtert die Risikominimierung durch Spenderselektion, die Risikominimierung durch Einführung eines Surrogat-Tests und die Virusinaktivierung von Faktorpräparaten. Entwicklung und Ergebnisse der Diskussion zu diesen Punkten werden unten gesondert wiedergegeben.

Im weiteren Verlauf verdichtete sich der Verdacht, daß AIDS durch ein übertragbares Agens verursacht wird, mehr und mehr.

Auch von staatlicher Seite wurden nun Empfehlungen zum Ergreifen risikomindernder Maßnahmen ausgesprochen (vgl. z. B. die Veröffentlichungen des US-Gesundheitsministeriums (HHS News) vom 4. März und vom 25. März 1983 (abgedruckt unter 4.1 — Dokumente 20 und 21).

Besorgte Kunden wandten sich direkt an Cutter, um aus erster Hand zu erfahren, welche Schritte die Firma unternimmt, um ihre Präparate möglichst virusfrei auf den Markt zu bringen. Cutter versicherte ihnen, man sei „tief besorgt . . . über dieses Problem" und werde „weiterhin jeden Weg beschreiten, der sich uns eröffnet bei dem Versuch zu gewährleisten, daß potentielle AIDS-Virusträger aus dem Spenderpool ausgeschlossen werden" (Brief Cutter an Dr. Janco, Vanderbuilt University Hospital, vom 16. Februar 1983 — abgedruckt unter 4.1 als Dokument 22).

Am 10. und 11. März 1983 berichtete Dr. Bruce Evatt, ein Hämophilie-Experte der CDC, auf dem Treffen der American Blood Resources Assn. in Las Vegas über den neuesten Stand. Dr. Evatt war überzeugt, daß die Epidemie weit steiler ansteigt als sich aus den berichteten Fällen ergibt. In einem Cutter-Vermerk vom 14. März 1983, der eine Zusammenfassung der auf dem Treffen diskutierten wichtigeren Informationen enthält, findet sich folgende Bemerkung: „Bei rund der Hälfte der Bluterpopulation ist eine anormale T-Zell-Funktion erkennbar . . . Er (i. e. Dr. Evatt) geht davon aus, daß 50 % an AIDS erkranken werden." Lymphadenopathie wurde als Vorstadium von AIDS diskutiert.

Im Mai 1983 fand bei den CDC ein Beratertreffen statt, über das der Direktor für AIDS-Maßnahmen innerhalb der CDC folgenden Bericht verfaßte:

„Datum: 23. August 1983

Von: Direktor für AIDS-Maßnahmen Center for Infectious Diseases
Betreff: Bericht über Beratertreffen — AIDS und Blut sowie Blutprodukte, CDC, 12. Mai 1983

An: Jeffrey P. Koplan, M. D. Stellvertretender Direktor für öffentliche Gesundheitspraxis Büro des Direktors

. . .

Nach Vorträgen von CID-Mitarbeitern und Überprüfung möglicherweise mit AIDS in Zusammenhang stehender Transfusionen und Hämophiliefälle gab die Beratergruppe auf dem Treffen vom 12. Mai 1983 zusammengefaßt die nachfolgenden Bemerkungen und Empfehlungen ab.

. . .

2. Auch wenn keine einzelnen Hämophiliefälle eingehend erörtert wurden, erbrachten die in den Vorträgen gemachten Angaben doch überzeugende Belege für den Zusammenhang zwischen Konzentraten und AIDS.

3. Vier oder fünf Erwachsene und ein Kleinkind aus der Gesamtzahl der geprüften AIDS-Fälle (keine Risikofaktoren — erhielten Blutprodukte) ergaben im Rahmen der verfügbaren Informationen sehr eindeutige Hinweise darauf, daß in diesen Fällen ein Zusammenhang zwischen AIDS und Blut sowie Blutprodukten bestand.

4. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt scheint ein sehr geringes, aber endliches Risiko einer AIDS-Übertragung durch eine Transfusion zu bestehen.

...

... Eine längerfristig angelegte Fallkontroll-Prospektivstudie befindet sich im Planungsstadium.

..."

Ein eindrucksvoller Beleg dafür, daß bereits ab Anfang/Mitte 1983 die Hersteller selbst die Infektiosität ihrer Blutprodukte in Rechnung stellten, findet sich in folgendem Vorgang: Schon am 29. März 1983 kamen im Hause Cutter eine Reihe von mit der Thematik befaßten Mitarbeitern zusammen, um sich Gedanken über eine strategische Planung zu machen, „die in der Durchführung einer Reihe von fünf Szenarien besteht, die von einem CDC-Szenario mit der pessimistischsten Sicht der Dinge bis zu einem optimistischeren Szenario in Analogie zur Hepatitis reicht, bei dem die Entwicklung im Falle von AIDS ähnlich wie vor einigen Jahren bei der Hepatitis ablaufen würde." (vgl. das unter 4.1 als Dokument 23 abgedruckte Sitzungsprotokoll). Daraufhin wurde eine entsprechende Projektgruppe eingesetzt. An dieser war auch J. N. Ashworth beteiligt, der später im Rahmen des Stufenplanverfahrens an der Anhörung in Berlin am 18. November 1983 teilnahm. Dies deutet darauf hin, daß auch die deutsche pharmazeutische Industrie auf dem laufenden war.
Nachdem die Projektgruppe am 8. August 1983 einen Workshop zu dem Projekt veranstaltet hatte (vgl. insoweit die als Dokument 24 unter 4.1 abgedruckten Unterlagen hierzu), legte am 26. August 1983 R.J. Modersbach das sog. AIDS-Szenario vor, das im folgenden wiedergegeben wird:

„Cutter

An: G. Akin, N. Ashworth, M. Budinger, R. Roussell, R. Schwartz Datum: 26. 08. 1983
von: R.J. Modersbach

Betreff: AIDS-Szenarien

VERTRAULICH

Angesichts der Ungewißheit über AIDS und der potentiell ernsten Entwicklung hat die Geschäftsleitung um die Durchführung einer Studie zur Ausarbeitung von Szenarien zu diesem Thema gebeten. Damit können einige Überlegungen über Planungen und Eventualmaßnahmen angestellt werden. Dr. Dietrich Buchner leitet dieses Projekt, und ich gehöre einem Team an, das die Szenarien ausarbeiten soll.

Eine der naheliegenden zu analysierenden Fragen betrifft den künftigen Verlauf von AIDS, und wir benötigen besonders von Ihrer Seite Beiträge zu dieser Frage. Auf der Grundlage der zur Zeit vorliegenden Veröffentlichungen, Daten und Entwicklungen habe ich den Entwurf eines Szenarios erstellt, das aus positiven und negativen Extremen (allerdings auf recht realistischer Basis) sowie einem mittleren Verlauf besteht, der im großen und ganzen eine einigermaßen gemäßigte Fortschreibung der gegenwärtigen Situation darstellt. Wo immer möglich, habe ich die gemachten Annahmen näher bezeichnet, doch ist es bei dieser Thematik und der Arbeit an Zukunftsprognosen auch erforderlich, Bewertungen vorzunehmen und das eigene „Gespür" einzubringen.

Ich wäre Ihnen für eine kritische Überprüfung dieser Szenarien und Ihre Stellungnahme zu der Wahrscheinlichkeit und Angemessenheit der Szenarien dankbar. Darüber hinaus steht es Ihnen natürlich frei, die Szenarien zu ändern oder zu ergänzen, vor allem in Fällen, in denen sich andere oder ergänzende Annahmen machen lassen.

Wenn Sie es als hilfreich ansehen sollten, wäre ich gerne bereit, mit jedem von Ihnen zusammenzutreffen, um hieran zu arbeiten oder bei Ihnen eventuell bestehende Fragen zu beantworten.

Ich wäre Ihnen dankbar, wenn Sie nach Möglichkeit bis zum Freitag, dem 2. September antworten könnten. Schon im voraus vielen Dank für Ihre Hilfe.

HINWEIS: Alle hypothetischen Zahlenwerte sind **kumulierte** Angaben aus dem Jahre 1981.

AIDS-SZENARIO

Szenario I (günstig)

Neuentwicklungen und Durchbrüche setzen 1984 ein. AIDS bleibt auf die derzeitigen Hochrisikogruppen beschränkt, und nach Veränderungen des Lebensstils unter den männlichen Homosexuellen gelangt die Gesamtausbreitung unter Kontrolle. Das exponentielle Wachstum von AIDS, das während des gesamten Jahres 1983 anhielt, findet wegen außerordentlich zahlreicher Meldungen 1983 infolge des gestiegenen Bewußtseins, der verbesserten Diagnose und der Einführung von Meldeanforderungen ein Ende. Darüber hinaus erkrankten in der Frühphase die besonders empfänglichen Personen, so daß die verbliebenen Angehörigen der Hochrisikogruppen insgesamt gesünder sind. 1985 beginnt die Zahl der Neuerkrankungen zurückzugehen, und innerhalb eines Jahres nimmt sie exponentiell ab. AIDS kann in keinem Land außer den USA und dem Bundesstaat Hawaii wirklich Fuß fassen.

1985: 7 500 Fälle, darunter 60 Hämophile (0,8 % der Gesamtzahl, genau wie 1983).

1988: 10 000 Fälle, darunter 80 Hämophile. Mittlerweile stehen Vakzinen, Tests, Blutuntersuchungen und Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, und AIDS ist zu einer heilbaren und verhütbaren Krankheit geworden.

HINWEIS: Alle hypothetischen Zahlenwerte sind **kumulierte** Angaben aus dem Jahre 1981.

Szenario II (wahrscheinlicher)

Der wissenschaftliche und medizinische Durchbruch erfolgt langsam, ist aber eine Realität. 1984 kommt es zu keinerlei größeren oder schnellen Durchbrüchen, obwohl viele neue Erkenntnisse gewonnen werden, z. B. über den wahrscheinlichen Erreger. Kein spezifischer Bluttest vor 1985. Die allgemeine Inzidenz von AIDS entwickelt sich innerhalb der Risikogruppen während dieses Zeitraums im Ausgangstempo weiter (die Gesamtzahl der gemeldeten Neuerkrankungen nimmt weiter zu, ab 1985 jedoch nicht mehr exponentiell). AIDS breitet sich nicht auf die allgemeine Bevölkerung aus; ebensowenig entstehen neue Hochrisikogruppen. Die Ausbreitung von AIDS geht in den wichtigsten Industrieländern weiter, jedoch in geringerem Tempo als in den USA.

1985: 20 000 Fälle, darunter 160 Hämophile, d. h. weiterhin 0,8 % der gesamten Fälle. (Hinweis: Das entspricht mittlerweile 1985 — jedem hundertsten Hämophilen. Man vergleiche dies mit dem „Hot Spot" der homosexuellen Szene in San Francisco, wo 1983 jeweils einer von 350 Männern der Risikogruppen AIDS hatte).

1988: Eine Ursache ist bekannt, und es gibt Therapien, wenn auch keine 100 %ige Heilungsmöglichkeit. Das gilt auch für die Impfung. AIDS gelangt unter Kontrolle und nimmt langsamer zu, wird jedoch nicht ausgemerzt. 40 000[1]) Fälle, darunter 320 Hämophile. Die Inzidenz nimmt weiter ab.

HINWEIS: Alle hypothetischen Zahlenwerte sind **kumulierte** Angaben aus dem Jahre 1981.

Szenario III (ungünstig)

Innerhalb der zur Zeit betroffenen Hochrisikogruppen setzt AIDS sein exponentielles Wachstum fort. Dabei weitet sich die Basis dieses exponentiellen Wachstums aus, da AIDS nicht nur in New York, San Francisco, Los Angeles und Miami, sondern auch in der homosexuellen Szene anderer, 1983 noch nicht sonderlich betroffener Großstädte Fuß faßt und sich ausbreitet. Eine Lymphadenopathie und/oder das T-Zell-Helfer-/Suppressor-Verhältnis sind bei wenigstens 50 % dieser Krankheitsbilder Prodromalstadien von AIDS. AIDS wird mit Blut und Plasmaprodukten verbreitet. In Gruppen außerhalb der gegenwärtigen Hochrisikogruppen kommt es zu begrenzten Epidemien, wobei Familienmitglieder, Strafgefangene und Mitarbeiter im Gesundheitswesen am häufigsten betroffen sind. Es werden zahlreiche wissenschaftliche und medizinische Erkenntnisse gewonnen, ein wahrscheinlicher Erreger wird isoliert, doch wollen eine Heilung, die Entwicklung eines Impfstoffes oder einer spezifischen Blutuntersuchung nicht gelingen.

Inzwischen tickt die Uhr der langen Inkubationszeit von bis zu 10 Jahren weiter.

1985: 40 000 Fälle. Rund 1 000 Hämophile haben inzwischen AIDS (ca. 25 % von denen, die zur Zeit [1983] eine T-Zell-Umkehrung und/oder eine Lymphadenopathie aufweisen), und mehrere hundert Fälle stehen mit Bluttransfusionen im Zusammenhang. Andere größere Länder, z. B. Westdeutschland, Japan, Großbritannien, befinden sich je nach der Größe und den Neigungen ihrer männlichen Homosexuellen in annähernd dem gleichen Stadium wie die USA 1983.

1988: 80 000 Fälle, darunter ca. 2 000[2]) Hämophile. Das exponentielle Wachstum hat aufgehört, da die besonders empfänglichen und/oder bereits erkrankten Personen, die sich in einem Prodromalstadium befinden usw., bereits betroffen sind und die Risikogruppen dezimiert worden sind. Die Ursache ist bekannt, wirksame Behandlungen senken die Mortalität, und eine Frühdiagnose steht zur Verfügung. Deutliche Verminderung und Kontrolle der Verwendung von Blut- und Plasmaprodukten, wobei Ersatzprodukte und neue Techniken schnell an die Stelle des herkömmlichen Blut- und Plasmaeinsatzes treten. Der tendenzielle AIDS-Verlauf flacht sich jetzt ab, doch handelt es sich auch weiterhin um eine bedeutende Epidemie."

Der vorstehend wiedergegebene Text läßt nur den Schluß zu, daß man zu diesem Zeitpunkt bei der Firma Cutter selbst davon ausging, daß AIDS durch Blut und Blutprodukte übertragen werden kann.

Diese Bewertung wird gestützt durch Briefe, die Cutter besorgten Kunden, Ärzten und Patienten in Beantwortung entsprechender Anfragen schickte und in denen man sowohl die Möglichkeit der Übertragung von AIDS durch Faktor VIII und IX als auch die mögliche Betroffenheit eigener Produkte einräumte (vgl. den an Dr. Strano vom St. John's Hospital in Springfield gerichteten Brief vom 23. August 1983 — abgedruckt unter 4.1 als Dokument 25 und den Brief an Dr. Manning, einen Arzt mit einem dreijährigen Hämophilie A-Patienten, vom 16. September 1993 — abgedruckt unter 4.1 als Dokument 26).

Umso unverständlicher bzw. unverzeihlicher stellt es sich vor diesem Hintergrund dar, daß die Firma in ihren „Beipackzetteln" für die betroffenen Produkte immer noch nicht vor der möglichen Gefahr warnte

[1]) (Hinweis: Bei strikter Anlegung der exponentiellen Wachstumsrate von 1983 gäbe es 1985 40 000 Fälle, darunter 320 Hämophile. Unter Annahme einer derartigen mathematischen Progression gäbe es 1988 mehr als 2,5 Millionen Fälle, was rund 15 % der männlichen homosexuellen Bevölkerung der USA entspräche. Dabei wäre eine entsprechende Anzahl theoretischer Hämophiliefälle über die verfügbare Hämophilenpopulation hinaus zu verzeichnen).

[2]) Alternativ dazu: ungünstige Szenarien — Hämophile
— Nach der theoretischen Hochrechnung von Evatt bekommen rund 5 000 Hämophile AIDS. Dies beruht auf der Beobachtung, daß ungefähr die Hälfte der Hämophilenpopulation in den USA T-Zell-Funktionsanomalien aufweist, und der Erwartung, daß es in rund der Hälfte dieser Fälle zu AIDS kommen wird.
— Es wird angenommen, daß Konzentrate den übertragbaren infektiösen AIDS-Erreger jahrelang ausgebreitet haben, was es wahrscheinlich werden läßt, daß so gut wie alle Hämophilen, die Konzentrate verwendet haben, während des obengenannten Zeitraums AIDS bekommen werden. Damit erhöht sich auch das Risiko einer potentiellen Ausbreitung in der Familie und unter Eheleuten ganz beträchtlich.

(vgl. die als Dokument 27 unter 4.1 abgedruckte Arztinformation zu Koate[R] vom Juli 1983).

Einen guten Überblick über die weitere Entwicklung und den Fortgang der Diskussion geben die beiden Cutter-Vermerke vom 29. September 1983 (abgedruckt unter 4.1 als Dokument 28) und vom 27. Oktober 1983 (abgedruckt unter 4.1 als Dokument 29).

2.3.1.2 Nationale und internationale Kooperation bzw. Erkenntnisaustausch zwischen Wissenschaft, staatlichen Behörden und Herstellern

Wie die dem Untersuchungsausschuß vorliegenden US-amerikanischen Dokumente belegen, gab es von Anfang an eine enge Kooperation zwischen den Herstellern, den staatlichen Behörden und der Wissenschaft. Daraus folgt, daß die Hersteller den jeweils neuesten Sachstand zu AIDS kannten und in ihrer Firmenpolitik hätten berücksichtigen können.

Im Oktober 1983 nahm die Firma Cutter durch ihren Mitarbeiter M. M. Mozen Kontakt mit dem seinerseits mit der französischen Forschergruppe am Pasteur-Institut kooperierenden Dr. Jay Levy von der University of California — San Francisco auf und erfuhr so sicherlich das Neueste bezüglich AIDS. Auch verabredete man, ein gemeinsames Projekt durchzuführen (vgl. den unter 4.1 als Dokument 30 abgedruckten Vermerk von M. M. Mozen vom 31. Oktober 1983 sowie den diese Kooperation betreffenden und als Dokument 31 abgedruckten Vermerk vom 12. Juni 1984). Aus letzterem geht hervor, daß Cutter spätestens im Juni 1984 definitiv wußte, daß LAV/ARV AIDS verursacht und daß die Viren in seinen Produkten sein können bzw. sind.

Aber nicht nur die US-amerikanischen Hersteller waren jeweils auf dem neuesten Stand der Kenntnisse. Das gleiche gilt auch für die europäischen, insbesondere die deutschen pharmazeutischen Unternehmen. Zahlreichen dem Untersuchungsausschuß vorliegenden Dokumenten läßt sich entnehmen, daß es — schriftlich und mündlich auf Kongressen, Tagungen, etc. — einen umfassenden und funktionierenden Austausch der jeweils neuesten Informationen und Kenntnisse gab. Davon zeugen z. B. das sich auf den Wissensaustausch mit England beziehende und als Dokument 32 unter 4.1 abgedruckte Telex vom 2. Februar 1983, der mit der Bitte, die übermittelten Informationen auch an Prof. Scharrer in Frankfurt a. M. weiterzuleiten, verknüpfte und als Dokument 33 abgedruckte Cutter-Brief an Herrn Froitzheim von den Tropon-Werken vom 3. März 1983 sowie folgende drei Cutter-Vermerke: Der als Dokument 34 abgedruckte Vermerk vom 13. Juni 1983 erwähnt, daß „obwohl in Europa offiziell keine AIDS-Fälle bei Hämophilen gemeldet worden seien, ... der Klinikdirektor in Heidelberg ihn (i. e. Dr. Donohue) informell von zwei derartigen Fällen in Kenntnis gesetzt" hat. Der als Dokument 35 abgedruckte Vermerk eines Cutter-Mitarbeiters vom 21. Juli 1983 über ein Gespräch mit J. P. Allain, dem später verurteilten stellvertretenden Leiter des staatlichen Transfusionszentrums in Frankreich, belegt, daß es auch Kontakte nach Frankreich und einen Wissens- und Informationsaustausch mit dortigen Experten gab. Schließlich geht aus dem als Dokument 29 abgedruckten Vermerk vom 27. Oktober 1983 hervor, daß Dr. Heimburger von der Firma Behringwerke AG auf dem jährlichen Treffen der NHF vom 20. bis 22. Oktober 1983 in Memphis Daten und Unterlagen präsentierte.

Auch zu Wissenschaftlern und staatlichen Stellen im europäischen Ausland bzw. speziell in der Bundesrepublik Deutschland gab es Kontakte: Am 27. September 1983 wandte sich Dr. Gallo an Prof. Deinhardt (Dokument 36 — abgedruckt unter 4.1) mit der Bitte, seine „zentrale(n) Stellung in der Virusonkologie in Europa" dafür einzusetzen, den möglicherweise entstandenen Eindruck, er glaube, AIDS werde durch das HTLV verursacht, zu zerstreuen. In einem Schreiben vom 14. März 1984 (abgedruckt unter 4.1 als Dokument 37) weist Michael Rodell von der Firma Armour seine Kollegen darauf hin, daß er die von ihm im Anschluß an eine Sitzung der Arbeitsgruppe über Hepatitis-B-Core-Antikörper-Tests verfaßte Erklärung u. a. auch an Prof. Weise gesandt habe. Damit war sie auch dem BGA zugänglich gemacht worden.

In der Gesamtschau lassen die dem Untersuchungsausschuß vorliegenden Dokumente keinen anderen Schluß zu als denjenigen, daß auch die deutschen pharmazeutischen Hersteller, insbesondere diejenigen, die mit amerikanischen in konzernmäßiger Weise verbunden waren bzw. immer noch sind, über den jeweils neuesten Sachstand zu AIDS Bescheid wußten und viel früher, als sie dies heute zugeben, voll im Bilde waren.

2.3.1.3 Maßnahmen zum Patientenschutz

In den USA wurden als Präventionsmöglichkeiten primär erörtert die Risikominimierung durch Spenderselektion, die Risikominimierung durch Einführung eines Surrogat-Tests und die Virusinaktivierung von Faktorpräparaten.

In allen drei Bereichen zeigten sich die Hersteller den staatlichen Behörden gegenüber gesprächs- und kooperationsbereit, sträubten sich aber im Endeffekt dagegen, wirklich effektive Maßnahmen zu ergreifen (vgl. dazu auch den als Dokument 38 unter 4.1 abgedruckten Auszug aus dem Bericht des Unterausschusses für Überwachungen und Ermittlungen des Repräsentantenhauses vom 27. Juli 1993) bzw. erwiesen sich — im Falle der Virusinaktivierung — wohl aufgrund des Einsatzes falscher Methoden als unfähig.

2.3.1.3.1 Spenderselektion

Als eine wichtige Maßnahme zur Verringerung des Risikos wurden schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine strengere Spenderselektion und der Ausschluß von (Hoch-)Risiko-Plasma (z. B. aus den Regionen New York und San Francisco bzw. aus Gefängnissen) in Betracht gezogen. Dementsprechend machte man sich hierüber sowohl beim Amerikanischen Roten Kreuz (vgl. insoweit die Pressemit-

teilung des Amerikanischen Roten Kreuzes vom 10. Dezember 1982, abgedruckt unter 4.1 — Dokument 39) als auch bei den Herstellern bereits im Jahre 1982 Gedanken. Aus einem internen Vermerk der Firma Cutter vom 13. Dezember 1982 (ebenfalls abgedruckt unter 4.1 — Dokument 4) ergibt sich, daß es zu dieser Frage ein Treffen von vier Herstellern von Blutprodukten mit Dr. Donohue von der FDA gab.

Einer der Hersteller, nämlich die Firma Alpha Therapeutic Corporation, schritt daraufhin unverzüglich zu Maßnahmen und wies durch ihren seinerzeitigen Präsidenten Thomas Drees per Schreiben vom 17. Dezember 1982 als erste ihre Plasmaspendezentren an, Blutspender aus den bekannten Risikopopulationen auszuschließen:

„Ab dem 27. Dezember 1982 gelten die nachfolgenden Veränderungen der Warenspezifikation 92—3015 der Alpha Therapeutic Corporation [(Source Plasma (Human)]:

3. Anforderungen

(Zusatz) 3.1.6 **Spenderüberprüfung**

3.1.6.1 Alle Spender werden untersucht, um potentielle Spender auszuschließen, die aus Haiti sind oder dort gelebt haben, irgendwann einmal verbotene Drogen intravenös verwendet haben sowie männliche Spender, die sexuelle Kontakte mit einem Mann gehabt haben.

. . ."

Dies hat Thomas Drees auch im Fall John Doe, der im Jahr 1988 vor dem District Court Hawaii verhandelt wurde, durch seine Aussage bestätigt.

Die anderen Firmen wollten eher auf Aufklärungsprogramme für Hochrisikospender und deren freiwilligen Selbstausschluß setzen. Dabei konnten sie auf eine wohlwollende Beurteilung ihres Vorgehens seitens der FDA rechnen, da insbesondere Dr. Donohue zwar auf Maßnahmen der Industrie drängte, aber seinerseits solche nicht zwingend vorschreiben wollte. Stattdessen ermunterte er, wie aus einem internen, von S. J. Ojala erstellten Vermerk der Firma Cutter vom 21. Dezember 1982 (Dokument 40) hervorgeht, sogar Vertreter dieser Firma, ihm ihre Pläne hinsichtlich beabsichtigter Maßnahmen zukommen zu lassen, „damit er dies als Munition dafür verwenden könnte, daß freiwillige Anstrengungen der Industrie weitere Rechtsvorschriften oder Aktivitäten im Erfüllungsbereich der FDA überflüssig machen."

Der Vermerk schließt mit einer Skizze des weiteren Vorgehens, die deutlich macht, daß die Firma Cutter trotz der ihr bekannten ernsten Risikobewertung von Anfang an auf eher hinhaltende, keine wirklichen Veränderungen mit sich bringende Maßnahmen und Verzögerung setzte:

„Unser Vorgehen dürfte gegenwärtig wie folgt aussehen:

1. Teilnahme an der CDC-Sitzung im Januar, um zu sehen, ob wir unseren Ansatz näher definieren können.
2. Fortsetzung der Arbeiten an dem Aufklärungsprogramm für Hochrisikospender.
3. Koordinierung des Programms mit anderen Fraktionierern.
4. Erwägung der Herausnahme von in Strafanstalten gewonnenem Plasma aus der Herstellung von Koagulationsprodukten.
5. Ausarbeitung einer Standardreaktion des Unternehmens auf besorgte Kunden.
6. Abwarten der weiteren Entwicklung."

Auch folgende, im Anhang unter 4.1 wiedergegebene Dokumente: ein interner, von J. Hink erstellter Cutter-Vermerk vom 28. Dezember 1982 (Dokument 41), ein an Cutter gerichtetes Telex aus England vom 2. Februar 1983 mit der Einschätzung, die von Cutter ergriffenen bzw. beabsichtigten Maßnahmen würden in England wohl als „ziemlich zahmes Vorgehen" eingestuft (Dokument 32), die an alle Leiter von Plasmazentren gerichtete Cutter-Information vom 8. Februar 1983 (Dokument 42), ein an Dr. Janco von dem Vanderbuilt University Hospital gerichteter Brief vom 16. Februar 1983 (Dokument 22), die Ankündigung eines Plasmaspender-Screening-Programms durch die Firma Cutter am 23. Februar 1983 (Dokument 43) und ein an Herrn Froitzheim von den Tropon-Werken gerichteter Brief vom 3. März 1983 mit dem AIDS-Aktionsplan von Cutter zur Einschränkung der Verwendung von „Hochrisiko"-Plasmaspenden bei der Koate®-Herstellung (Dokument 33) belegen, wie zurückhaltend Cutter mit dem Ergreifen echter Maßnahmen war. Anfangs sträubte man sich sowohl gegen den generellen Ausschluß von Gefängnisplasma — diese Position wurde im erwähnten AIDS-Aktionsplan (vgl. Dokument 33, Ziffer 2.) aufgegeben — als auch gegen den zwangsweisen Ausschluß von Homosexuellen. Statt dessen setzte man auf Aufklärung und Vertraulichkeit. Dabei wurde der Spenderintegrität ein so hoher Stellenwert beigemessen, daß sich in dem an die Leiter der Plasmazentren verschickten Info-Brief (Dokument 42) quasi die Aufforderung findet, einen Spender, der seine Homosexualität verneint, trotz des Eindrucks, daß er homosexuell ist, anzunehmen, wenn kein gegenteiliger Beweis vorliegt.

Der FDA, aber auch besorgten Kunden gegenüber operierte Cutter mit Angaben, die zumindest Zweifel an der Redlichkeit der Firma aufkommen lassen. So teilte Cutter z. B. Dr. Donohue Ende 1982 mit, die Herstellung von Koagulantien aus Plasma, das vorwiegend von homosexuellen Spendern stammt, eingestellt zu haben (vgl. Dokument 41). Dieser hatte wiederholt betont, sehr sorgfältig zu überlegen, Plasma insbesondere von der Irwin Memorial Blood Bank (mit einem Spenderanteil von ca. 30 % Homosexuellen) und Blutspendezentren an der mexikanischen Grenze und in Florida entgegenzunehmen. Dr. Janco von dem Vanderbuilt University Hospital gegenüber beteuerte man, keine Plasmagewinnungszentren in den vier großen Städten zu haben, in denen AIDS am stärksten um sich greift (vgl. Dokument 22); im AIDS-Aktionsplan ist die Rede davon, daß kein Plasma in New York, San Francisco, Los Angeles oder Miami gewonnen werden darf (vgl. Dokument 33, Ziffer 1.).

In Wahrheit aber befanden sich, wie aus der der Ankündigung des Screening-Programms beigefügten Auflistung (vgl. Dokument 43) hervorgeht, Cutter gehörende oder mit der Firma verbundene Plasmazentren durchaus in AIDS-Gebieten, nämlich in Berkeley und Long Beach, Kalifornien (und damit in unmittelbarer Nähe zu San Francisco) sowie in Fort Lauderdale, Florida (und damit in unmittelbarer Nähe zu Miami).

Hinzu kommt, daß bei der CDC-Tagung in Atlanta am 4. Januar 1983, an der die Firmen beteiligt waren, über die Nachteile des freiwilligen Selbstausschlusses ebenso diskutiert worden war wie über diejenigen der vertraulichen Spenderbefragung. Im Protokoll (vgl. auch das unter 4.1 abgedruckte Dokument 9) heißt es dazu:

„...

E. Freiwilliger Verzicht bietet den Vorteil, daß er den Hochrisikogruppen die Chance gibt, bei dem Schutz anderer Mitglieder der Gesellschaft eine wichtige, verantwortliche Rolle spielen zu können. Er hängt nicht von dem System der Blutversorgung ab, ist preiswert und verhältnismäßig leicht einzuführen. Nachteilig ist, daß weniger verantwortungsbewußte Menschen hierdurch nicht beeinflußt werden können und ein Teil der Zielgruppe dieser Maßnahme so wahrscheinlich nicht erreicht und motiviert werden kann.

F. Die Befragung der Spender nach ihrer Staatsangehörigkeit, ihrer sexuellen Orientierung oder ihren persönlichen Gewohnheiten ... hat den Nachteil eines potentiell ungebührlichen Interesses für persönliche Angelegenheiten ... und gestattet unter Umständen nicht die Identifizierung von Mitgliedern dieser Hochrisikogruppen ... Ein beträchtlicher Teil der praktizierenden männlichen Homosexuellen sieht sich möglicherweise nicht als stark AIDS-gefährdet an, während andere vielleicht zögern, ihre sexuelle Orientierung preiszugeben. Auch vor kurzem ausgewanderte Haitianer sowie Drogenkonsumenten zögern unter Umständen, sich zu erkennen zu geben ..."

Diese Einschätzung wird unterstrichen durch das Ergebnis einer Studie, über die im Newsletter des Council of Community Blood Centers vom 9. September 1983 (Dokument 44 — abgedruckt unter 4.1) berichtet wird. Zwar werden die Daten dieser Studie dort durch eine an ihr beteiligte Mitarbeiterin dahingehend gedeutet, „daß zu den Menschen, die aus eigenem Entschluß von Blutspenden Abstand nehmen, ein hoher Prozentsatz der homosexuellen Männer gehört", von denen die meisten schon wiederholt und nicht nur ein einziges Mal Blut gespendet hätten. Gerade damit wird aber eingeräumt, daß bei dem Verfahren des freiwilligen Selbstausschlusses eine gewisse Fehlerquote in Kauf genommen werden muß.

Noch deutlicher belegt dies der Entwurf eines Positionspapiers zugunsten der Verwendung von Anti-Core-Tests für Ausgangsplasma und rückgewonnenes Plasma, wie ihn William R. Srigley von der Firma Hyland-Travenol S.J. Ojala von Cutter am 4. April 1984 zur Stellungnahme übersendet (Dokument 45 — abgedruckt unter 4.1). Dort wird eingeräumt, daß es trotz der zusätzlichen Screeningmaßnahmen nicht gelingt, alle Hochrisikopersonen von weiteren Plasmaspenden fernzuhalten. Wörtlich heißt es in dem Papier: „Es wird sogar die Vermutung geäußert, heimliche Homosexuelle könnten weiterhin Blut und Plasma spenden, um so ihre Neigung öffentlich zu bestreiten."

Schließlich gilt es noch zu erwähnen, daß Cutter selbst Empfehlungen der staatlichen Behörden zum Teil erst mit relativ großer zeitlicher Verzögerung umsetzte. So hatte das Gesundheitsministerium bereits in seinen Empfehlungen zur AIDS-Prävention vom 4. März 1983 (vgl. Dokument 20 — abgedruckt unter 4.1) die Hochrisikogruppen um Bisexuelle und Sexualpartner von Angehörigen der Risikogruppen erweitert und empfohlen, auf Blutspenden von solchen Personen zu verzichten. Cutter wies seine Plasmalieferanten aber erst per Schreiben vom 27. Juli 1983 (Dokument 46 — abgedruckt unter 4.1) an, diese Empfehlung umzusetzen.

Dies alles ist vor dem Hintergrund zu sehen, daß die Hersteller jederzeit auf dem neuesten Stand bezüglich der AIDS-Problematik waren und bereits zu einem relativ frühen Zeitpunkt selbst die Übertragung von AIDS durch Blut und Blutprodukte jedenfalls für möglich hielten!

2.3.1.3.2 Einführung eines Surrogat-Tests

Im Jahre 1983 vermutete man zwar stark, daß der AIDS-Erreger auf eine vergleichbare Weise übertragen wird wie das Hepatitis B-Virus; den Erreger selbst aber kannte man noch nicht. Folglich gab es auch keine Möglichkeit, Blutspenden direkt auf ihn zu testen.

Allerdings wurde schon früh die Möglichkeit diskutiert, Ersatz-Laboruntersuchungen durchzuführen. Auf der CDC-Tagung in Atlanta traf die Arbeitsgruppe zur Ermittlung von Möglichkeiten zur Verhütung des erworbenen Immunschwächesyndroms am 4. Januar 1983 hierzu folgende Feststellung:

„...

G. Ersatz-Laboruntersuchungen haben den Vorteil, objektiv zu sein und sich an bereits für Hb_SAg ausgewählten Proben durchführen zu lassen. Sie gewährleisten die Anonymität der Spender und sind bei der Ausschaltung potentieller AIDS-Überträger unter Umständen besonders effektiv. Sie haben den Nachteil, den Vorgang der Blutspende zu verteuern, zum einen wegen der Testkosten und der administrativen Gemeinkosten, zum anderen wegen des Verlusts bereits gesammelter Bluteinheiten. Darüber hinaus können sie für jeden abgelehnten AIDS-Überträger viele „normale" Spender als ungeeignet stigmatisieren.
Zum Beispiel gilt, wenn die Anwesenheit von Hepatitis B-Kernantikörpern als Ersatz-Laborscreeningtest herangezogen wird:

1. In der CDC-Musterdatei sind 90 % der bekannten, eindeutigen AIDS-Fälle anti-Hb_C-po-

sitiv und würden vom Blutspenden ausgeschlossen.

2. Rund 5 % aller freiwilligen Spender sind anti-Hb_C-positiv, obwohl dieser Zahlenwert von einem Blutspendezentrum zum anderen unterschiedlich ist. Diese Ergebnisse würden nach der Spende festgestellt, und die gesammelten Einheiten würden vernichtet werden müssen, soweit sie nicht sicher und praktikabel zu anderen Blutprodukten verarbeitet werden können.

3. Die Kosten des Tests könnten zu den Verarbeitungskosten hinzukommen. Der Verlust jeder vernichteten Einheit zieht weitere Ausgaben nach sich, und es könnten zusätzliche Gemeinkosten entstehen. Die Kosten der Verhütung einer unbekannten Zahl von AIDS-Fällen (und möglicherweise auch von NonA/NonB-Hepatitis-Fällen) sind nicht bekannt, doch kommt jeder dieser Fälle bei den direkten wie den indirekten Kosten sowie den immateriellen Kosten des Trauerns und Leidens sehr teuer.

4. Besorgnis wurde im Hinblick auf die Verfügbarkeit geeigneter Anti-Hb_C-Testmaterialien geäußert. Vorliegende Informationen lassen jedoch darauf schließen, daß einige Unternehmen bereits die Herstellung großer Mengen von Anti-Hb_C planen und daß die Nachfrage zu einem ausreichenden Angebot führen würde.

5. Wenn sich die Epidemiologie von AIDS ändert, könnten Hochrisikogruppen bei der Anti-Hb_C-Positivität niedrigere Raten aufweisen.

6. Diese zusätzliche Laboruntersuchung wird bei vielen Labors neue Schulungsmaßnahmen und Verfahrensweisen erforderlich machen."

(Der Kurzbericht der Arbeitsgruppe ist als Dokument 9 unter 4.1 abgedruckt.)

Wegen der angenommenen Parallelen zur Übertragung des Hepatitis B-Virus konkretisierte sich die Forderung nach Ersatz-Laboruntersuchungen bald dahingehend, einen Surrogat-Test in Form einer Anti-HBc-Testung einzuführen. So regte Dr. Francis in seinem bereits erwähnten Vermerk vom 6. Januar 1983 (Dokument 12 — abgedruckt unter 4.1) an, die CDC sollten u. a. folgende Empfehlung verkünden:

„... Alle Blut- und Plasmaspender sollten abgewiesen werden, wenn

...

5. sie ein anti-Hb_C-positives serologisches Testergebnis aufweisen.

Es liegen ausreichende Belege dafür vor, daß auf diese Weise über drei Viertel der AIDS-"infizierten" Spender ausgeschaltet werden können. Darüber hinaus werden rund 5 % der Blutspender in den USA abgewiesen und jede Einheit Blut oder Plasma um ca. 5 Dollar verteuert. Dies erscheint als geringer Preis für die Verhütung einer schweren Krankheit und einer potentiell gefährlichen Panik.

..."

Weniger als einen Monat später forderten auch Ärzte der University of California, San Francisco, unter Hinweis auf seine Empfindlichkeit und Genauigkeit die Einführung des neuen „Kern-Antikörper"-Tests (vgl. den Artikel im San Francisco Chronicle vom 4. Februar 1983, abgedruckt unter 4.1 als Dokument 47).

Wie einem von J. Hink erstellten internen Cutter-Vermerk vom 14. März 1983 über das Treffen der American Blood Resources Assn. vom 10. und 11. März 1983 in Las Vegas (Dokument 48 — abgedruckt unter 4.1) zu entnehmen ist, forderte Bruce Evatt von den CDC auf dieser Tagung sogar eine mit einer weiteren Testung kombinierte Anti-HBc-Testung.

Die Hersteller hingegen verhielten sich selbst im Hinblick auf die Einführung von Plasmauntersuchungen auf Anti-Hepatitis B-Kernantigen allein sehr zurückhaltend bzw. eher abwehrend.

Zwar hatte die Firma Alpha bereits am 20. Dezember 1982 ihre Bereitschaft signalisiert, einen entsprechenden Test als Dienstleistung anzubieten — wenn auch verbunden mit einer Haftungsablehnung hinsichtlich seiner Ergebnisse (vgl. den an Dan McKeithan gerichteten Vermerk von E. R. Simon vom 20. Dezember 1982, abgedruckt als Dokument 49 unter 4.1). Aus dem von S. J. Ojala erstellten, internen Cutter-Vermerk zu dem Strategietreffen von National Hemophilia Foundation und Industrie zum Thema AIDS am 14. Januar 1983 in New York City (Dokument 14) geht allerdings eindeutig hervor, daß diese Bereitschaft von den anderen Firmen nicht geteilt wurde und man eher auf Verzögerung setzte:

„Die bedeutenden Repräsentanten der Industrie kamen vor dem NHF-Treffen zusammen, um eine Konsens-Strategie festzulegen ...

Den Hauptschwerpunkt bildete die Möglichkeit einer Empfehlung für weitere Plasmauntersuchungen, insbesondere auf Anti-Hepatitis B-Kernantigen. Rodell wies darauf hin, daß mit diesem Test rund 10 % aller potentiellen Spender ausgeschlossen würden, und begründete dies mit einer Reihe von Untersuchungen, die an Hyland-Zentren durchgeführt wurden (6 % positiv in Duluth, 14 % in Spokane, 12 % in San Bernadino). Auch wies er darauf hin, daß wir damit auch alle für ISG herangezogenen Spender mit hohem Titer ausschließen würden. Wir einigten uns darauf, Tests grundsätzlich zu unterstützen, jedoch bis zum Vorliegen eines spezifischeren Tests abzuwarten. Donohue (FDA) kann sich weder für Anti-HBc noch für Lymphozyten-Zählungen besonders begeistern, da diese zu wenig spezifisch und selektiv sind."

Der Erfolg der von den Herstellern eingeschlagenen Taktik zeigt sich darin, daß im Dezember 1983 die staatlichen Behörden den Anti-Core-Test immer noch nicht vorgeschrieben hatten und sich bei einer gemeinsamen Tagung des National Heart, Lung & Blood Institute und des Office of Biologics auf den Vorschlag von M. Rodell von der Firma Armour einließen, daß eine Arbeitsgruppe gebildet werden sollte, um über die Einzelheiten der Empfehlung zu beraten und in drei Monaten weitere Informationen mitzuteilen. Damit war eine nochmalige Verzögerung erreicht, obwohl es aus „moralischer und ethi-

scher Verpflichtung heraus" geboten gewesen wäre, der Öffentlichkeit die sichersten überhaupt möglichen Blutprodukte anzubieten und eine Untersuchung auf Anti-Core-Antikörper nicht länger zurückzuhalten (vgl. insoweit die unter 4.1 als Dokument 50 abgedruckte „Begründung einer Untersuchung von Blutspendern auf Anti-Core-Antikörper" von Dr. Washington Burns). Die Hersteller aber setzten weiter auf Verzögerung. In dem Vermerk, den S. J. Ojala von Cutter über die erwähnte Tagung gefertigt hat, wird offen zugegeben, daß die „allgemeine Stoßrichtung der Arbeitsgruppe in der Anwendung einer **Verzögerungstaktik** ... bestehen" soll. Da dieser Vermerk auch weitere sehr aufschlußreiche Informationen enthält, wird er im folgenden wörtlich wiedergegeben:

„Cutter

An: Die nachstehend aufgeführten Personen DATUM: 19. 12. 1983
Von: S.J. Ojala

Betreff: Reisebericht, FDA/NIH-Tagung über unspezifische Tests, 15./16. 12. 1983

W.F. Schaeffler	J. Akers	N. Ashworth	J. Cherry
R. Cole	T. Cooper	W. Ewald	K. Fischer
J. Hjorth	M. Mozen	J. Ryan	M. Sternberg
C. Turner	C. Patrick	W. Johnson	C. Moore
R. Schwartz	R. Rousell	B. Modersbach	R. Carmen
J. Hink			

Am 15./16. Dezember 1983 hielten das National Heart, Lung & Blood Institute und das Office of Biologics eine gemeinsame Tagung über unspezifische Tests (Surrogatprüfungen) ab ...

...

Donohue empfahl die Einbeziehung von Anti-Core-Hepatitis-B-Tests in das routinemäßige Plasmascreening (zusätzlich zu den derzeitigen Anforderungen), da auf diesem Wege 90 % aller potentiell infektiösen (oder mit einem hohen Risiko behafteten) Spender ermittelt werden könnten. Mit dem Anti-Core-Test würde eine zusätzliche, das Vertrauen in die Produktsicherheit weiter steigernde Maßnahme mit vergleichsweise niedrigen Kosten für die entsprechenden Produkte hinzu kommen. Er gab einen Überblick über die Rücknahme von AHF-Produkten vom Markt und gab an, mit dem Core-Test und der Hitzebehandlung ließen sich solche Entwicklungen für die Zukunft ausschließen.

... Mehrere Anwesende brachten aus verschiedenen Gründen Einwände gegen den Vorschlag vor, doch regte Mike Rodell von Armour die Bildung einer Arbeitsgruppe (Task Force) an, die über die Einzelheiten der Empfehlung beraten und in 3 Monaten weitere Informationen mitteilen soll.

Auf diesen Vorschlag hatten sich alle Fraktionierer am Vorabend verständigt. Die allgemeine Stoßrichtung der Arbeitsgruppe soll in der Anwendung einer **Verzögerungstaktik** für die Durchführung weiterer Tests bestehen. Es herrschte generelle Übereinstimmung darüber, daß Core-Tests letztlich zu einem Erfordernis werden würden.

...

John Hink hat — einer Vorahnung folgend — in den Cutter-Zentren bereits mit Core-Tests begonnen. Wir empfehlen, die Durchführung von Core-Tests mit größtmöglicher Beschleunigung voranzutreiben, um auf dem Markt einen Wettbewerbsvorteil zu erlangen. Die Zulassung unseres hitzebehandelten Produkts könnte uns in Verbindung mit einem Core-Screening unterzogenen Plasma einen durchschlagenden Marketingvorsprung verschaffen. Wir erwähnten unsere Pläne gegenüber den anderen nicht.

Zusammenfassend gesagt kamen die Tagungsteilnehmer zu dem Schluß, nun sei es an der Zeit, Plasma einem Hepatitis-Core-Antikörper-Test zu unterziehen. Die Durchführung dieser Maßnahme in der Branche wird wahrscheinlich 1984 erreicht werden."

Als die Arbeitsgruppe am 6. März 1984 zusammenkam, gab es immer noch keine Entscheidung. Vielmehr wurde, wie sich einem von J. Hink erstellten Cutter-Vermerk vom 13. März 1984 (abgedruckt unter 4.1 als Dokument 51) entnehmen läßt, verabredet, Positionspapiere zu den beiden Ansichten „pro" und „contra" zu verfassen und dem FDA-Beirat für Blutprodukte vor der nächsten Sitzung Ende April oder im Mai vorzulegen. Dabei wurde die Einführung des Tests vor allem für Gebiete mit hohem AIDS-Risiko als immer dringlicher eingeschätzt, wie auch das unter 4.1 als Dokument 52 abgedruckte Schreiben des Direktors für die Region Mittelkalifornien der Blutspendedienste des Amerikanischen Roten Kreuzes vom 29. März 1984 belegt. Als Grund dafür wurde u. a. „der erwiesene Fehlschlag des freiwilligen Screening-Programms" angegeben. Das gleiche gilt für den bereits erwähnten Entwurf eines Positionspapiers zugunsten der Verwendung von Anti-Core-Tests für Ausgangsplasma und rückgewonnenes Plasma (Dokument 45 — abgedruckt unter 4.1), der ebenfalls einräumt, daß es trotz der zusätzlichen Screeningmaßnahmen nicht gelingt, alle Hochrisikopersonen von weiteren Plasmaspenden fernzuhalten, und darin einen wesentlichen Grund für die Einführung des Tests sieht.

Entsprechend der im oben wiedergegebenen Vermerk vom 19. Dezember 1983 festgehaltenen Absicht, „die Durchführung von Core-Tests mit größtmöglicher Beschleunigung voranzutreiben, um auf dem Markt einen Wettbewerbsvorteil zu erlangen", wies die Firma Cutter am 16. März 1984 die Leiter der ihr angeschlossenen Plasmazentren an, alles Plasma auf Hepatitis-B-Core-Antikörper zu testen (Dokument 53 — abgedruckt unter 4.1). Mit Einführung der Hitzebehandlung für ihre Produkte Koate[R] und Konyne[R] nahm die Firma diese Maßnahme jedoch wieder zurück (vgl. das unter 4.1 als Dokument 54 abgedruckte Schreiben an die Leiter der Cutter angeschlossenen Plasmazentren vom 30. Oktober 1984).

2.3.1.3.3 Virusinaktivierung

Während in der Bundesrepublik Deutschland im Hinblick auf die Hepatitis bereits relativ früh erfolgreich versucht wurde, Blutprodukte zu inaktivieren und damit virussicher zu machen — 1976 kam ein ent-

sprechendes PPSB-Präparat der Firma Biotest („PPSB hepatitissicher") und 1981 ein entsprechendes Faktor VIII-Präparat der Firma Behringwerke („Behring HS") auf den Markt —, tat man sich in den USA auf diesem Sektor ungleich schwerer.

Wie aus dem in der Anlage unter 4.1 abgedruckten Dokument 55 hervorgeht, wandte sich das US-Gesundheitsministerium im Juli 1982 an die Hersteller, um ein Treffen „zur Thematik der Wärmebehandlung von AHF und Faktor IX zur Minimierung von Hepatitis-Übertragungen durch diese Produkte" für den 9. September 1982 anzukundigen. Dieses Treffen verlief anscheinend ohne konkrete Ergebnisse.

In der Folgezeit wurde auf die staatlichen Behörden zunehmend „Druck ausgeübt, wärmebehandelte oder chemisch behandelte Produkte möglichst bald zuzulassen" (interner Cutter-Vermerk von S. J. Ojala vom 10. Februar 1983 — unter 4.1 abgedruckt als Dokument 56). Dies ging so weit, daß man in der FDA im Office of Biologics „die Hersteller ... dazu ermuntert(e) ..., Anträge auch ohne abgeschlossene Untersuchungen einzureichen. Selbst wenn schlimmstenfalls der Kontrollschimpanse nicht an HBV erkrankt, so würde die Zulassung für die Pasteurisation des AHF dennoch erteilt." (so die in einem internen Cutter-Vermerk von R. E. Louie vom 7. Januar 1983 — unter 4.1 abgedruckt als Dokument 57 — festgehaltene Einschätzung von Dr. Tabor).

Der hohe Stellenwert, den man der Entwicklung eines wirksamen Inaktivierungsverfahrens beimaß, spiegelt sich auch in einem Schreiben zu Präventionsmaßnahmen hinsichtlich AIDS wieder, das der Stellvertretende Gesundheitsminister Ed Brandt am 2. März 1983 an alle Behördenleiter richtete und in dem er folgenden Hinweis gab:

„...

5. Die FDA hat in Zusammenarbeit mit der Wirtschaft weiterhin an der beschleunigten Anwendung von Verarbeitungsmethoden zu arbeiten, durch die Viren in Blutprodukten nachweislich inaktiviert werden.

..."

Die unter 4.1. abgedruckten Dokumente 56, 57, 58, 59, 60 und 61 belegen, daß man sich bei der Firma Cutter zwar intensiv darum bemühte, die Pasteurisierung als Methode zur Hepatitis B-Inaktivierung durch Schimpansentests abzusichern, dabei aber — wohl aufgrund des Einsatzes falscher Methoden — auf Probleme stieß.

In einem Vermerk vom 4. Januar 1983 (Dokument 58) zeigt sich M. Mozen nicht überrascht, daß durch das Verfahren eines anderen Herstellers — Erhitzen des Produkts im Endbehälter in gefriergetrockneter Form — „das Hepatitis B-Virus nicht inaktiviert würde." Dieses Verfahren unterscheide sich deutlich von der „Hitzepasteurisierung", an der Cutter arbeite. Den Antrag gedenke Cutter wie geplant im 2. Quartal 1983 zur Zulassung einzureichen. „Auch ohne Vorliegen eindeutigen Datenmaterials ist es sicherlich logisch, daß ein erhitztes Produkt potentiell sicherer als ein nicht erhitztes sein müßte. Ein solches Produkt sollte denjenigen, deren Leben davon abhängt, auch ohne den endgültigen Nachweis seiner Freiheit von Hepatitis und/oder AIDS sobald wie nur möglich zugänglich gemacht werden."

Am 21. März 1983 wurde ein hitzeinaktiviertes Faktor VIII-Präparat der Firma Hyland-Travenol zugelassen (vgl. das Zulassungsschreiben des US-Gesundheitsministeriums — abgedruckt unter 4.1 als Dokument 62). Kurze Zeit später, am 24. Mai 1983, gab der Stellvertretende Gesundheitsminister Ed Brandt folgende Erklärung ab:

„Heute möchte ich über die Fortschritte sprechen, die der Public Health Service bei der Bekämpfung des erworbenen Immunschwächesyndroms erzielt, jener Krankheit also, die in den Vereinigten Staaten immer mehr junge, produktive Menschen ereilt.

...

Ich freue mich, Ihnen heute mitteilen zu können, daß die FDA eine neue Wärmebehandlung zur Verminderung der Infektionserreger in dem Blutfaktor zugelassen hat, den Hämophile benötigen. Gewißheit haben wir nicht, denn der AIDS-Erreger ist uns nicht bekannt, aber wir hoffen, daß dieses Verfahren Hämophilen einen gewissen Schutz vor AIDS sowie vor bekannten Viren, wie z. B. den Hepatitisviren, zu bieten vermag.

Die Wärmebehandlung betrifft ein Blutprodukt namens Faktor VIII, den lebensrettenden Gerinnungsfaktor für Hämophilie-Patienten oder Bluter. Das häufigste Problem besteht dabei darin, daß dieser Faktor bisweilen trotz aller Tests mit Hepatitis und, wie manche Hinweise andeuten, dem für AIDS verantwortlichen Infektionserreger kontaminiert ist.

...

Lassen Sie mich betonen, daß ich bei AIDS das Gefühl großer Dringlichkeit habe — für unser Ministerium wie auch für die medizinische Wissenschaft, die größtmöglichen Anstrengungen zu unternehmen, die Ursache dieser geheimnisvollen und grausamen Krankheit herauszufinden und innerhalb des kürzesten menschenmöglichen Zeitraums effektive therapeutische und präventive Maßnahmen auszuarbeiten."

Auch in den vom US-Gesundheitsministerium im Juli 1983 herausgegebenen „Tatsachen über AIDS" (Dokument 63 — abgedruckt unter 4.1) wird über die Zulassung einer neuen Wärmebehandlung berichtet. Dabei enthält dieses Dokument ebenso wie die oben wiedergegebene Erklärung des Stellvertretenden Gesundheitsministers den Hinweis, man hoffe, durch das neue Verfahren Hämophilen einen gewissen Schutz vor bekannten Viren, wie dem Hepatitisvirus, aber möglicherweise auch vor AIDS bieten zu können.

Die Zulassung des ersten hitzeinaktivierten Faktor VIII-Präparats eines Mitbewerbers führte bei der Firma Cutter zu einer kritischen Bestandsaufnahme hinsichtlich der eigenen, weitgehend erfolglosen Bemühungen und der Feststellung, man stehe einer Krise gegenüber. Äußerst aufschlußreich ist insoweit der im folgenden wiedergegebene Vermerk vom 24. Mai 1983.

„Cutter

An: Dr. W.F. Schaeffler, DATUM: 24. 05. 1983
Dr. K.H. Fischer, Jan Horth

Von: M. M. Sternberg

Betreff: Pasteurisierung von Plasmaprodukten

Der Verdacht, daß AIDS durch einen in menschlichem Blut vorhandenen Infektionserreger verursacht werden könnte, hat die Aufmerksamkeit auf den Umstand gelenkt, daß Plasmaprodukte potentiell Erreger schwerer Krankheiten übertragen können. So bringen mit Ausnahme von Albumin, das einem einer Ausnahmegenehmigung unterliegenden Pasteurisierungsverfahren unterzogen wird, alle übrigen Plasmaprodukte das potentielle Risiko einer Virenkontamination mit sich. Wissenschaftler und Aufsichtsbehörden sind sich dieses Problems stets bewußt gewesen, doch werden die Produkte wegen des Fehlens einer annehmbaren Pasteurisierung auf der Grundlage einer Risikoabwägung für den Patienten verkauft.

Vor rund drei Jahren ging die F+E-Abteilung von Cutter die strategische Verpflichtung ein, alle neuen Plasmaprodukte zu pasteurisieren und Programme zur Entwicklung von Pasteurisierungsmethoden für AHF und Faktor IX aufzustellen. Als Immunglobuline wurden sie wegen der natürlichen Konzentration von Antikörpern in der Gammaglobulinfraktion nie als potentielle Infektionsquellen für den Anwender betrachtet. Das Verfahren der Pasteurisierung sollte möglicherweise im Plasma enthaltene Viren zerstören, vor allem das für seine Resistenz bekannte Hepatitis B-Virus.

Auf lange Sicht wird nur diese Zielsetzung, d. h. die Forderung nach einem Plasmaprodukt, das genauso frei von Kontaminationen wie jedes routinemäßig intravenös verabreichte Arzneimittel ist, akzeptabel sein. Langfristig mag auch der Tag kommen, an dem aus Plasma gewonnene Produkte mit Erzeugnissen konkurrieren werden, die mit Hilfe neuer, ihrem Wesen nach von menschlichen Viren freien Technologien hergestellt wurden.

Kurzfristig stehen wir einer Krise gegenüber. Unseren Mitbewerbern ist es gelungen, als erste ein Produkt mit begrenztem Anspruch auf den Markt zu bringen. Unter dem Druck der Verhältnisse erteilte die FDA die Zulassung, ohne — wie noch zwei Jahre zuvor bei Cutter — eindeutige Belege zu verlangen. Wir müssen diese Notlage ganz eindeutig mit einer kurzfristigen Lösung überwinden, die unsere Marktposition bewahrt. Dabei dürfen wir jedoch in unserer Arbeit nicht nachlassen und müssen weiterhin die nötigen Ressourcen einsetzen, um unsere Produktaussage der Freiheit von einer Kontamination durch Krankheitserreger machen zu können.

Am 23. Mai nahmen wir Produkt für Produkt eine Überprüfung unserer Tätigkeit auf diesem Gebiet vor:

1. AHF

1.1 Kurzfristige Ansätze

Die **Naßpasteurisierung**, ein bei Cutter entwikkeltes Verfahren, bereitet zur Zeit Schwierigkeiten beim Hochfahren der Produktion. Wenn wir diese Probleme überwunden haben, können wir weitermachen, den Antrag stellen und recht kurzfristig mit einer Zulassung rechnen. Dabei werden wir immer noch vor der Aufgabe stehen, die unbefriedigende Ausbeute zu verbessern.

Trockene Hitzepasteurisierung

Bei PMT laufen Versuche, und Virusprovokationen werden durch die Abteilung Arzneimittel F+E untersucht, die zwei promovierte Virologen, Dr. Louis und Dr. Dobkin, für diese Arbeit abgestellt hat. Bei einem Erfolg könnten dem Verfahren Schwierigkeiten wegen einer behaupteten Patentverletzung drohen. Fachlich betrachtet wird sich dieser Prozeß nicht leicht steuern lassen, da jede Ampulle einzeln erhitzt wird, so daß ich auf lange Sicht Probleme mit der Produktqualität erwarte. Sollte die Naßpasteurisierung jedoch keinen Erfolg haben, haben wir wohl kurzfristig keine andere Wahl als die weitere Trockenpasteurisierung.

1.2 Kurzfristige Ersatzlösung

Die Behandlung von Plasmaprodukten mit einem chemischen Reagenz (o-Phenanthrolin-Cu) wurde bei Cutter von Dr. Ken Lembach entdeckt und zum Patent angemeldet. Bisher wurden sechs verschiedene Viren getestet, von denen fünf vollständig inaktiviert werden konnten, während eines um fünf logarithmische Einheiten vermindert wurde. Wir treiben die toxikologischen Studien beschleunigt voran und wenn alles gut aussieht, werden wir die Zulassung dieses Verfahrens beantragen. Es handelt sich um eine einfache Methode mit hoher Ausbeute, mit der die Produktion schnell hochgefahren werden kann.

1.3 Langfristige Ansätze

Kombinationen einer chemischen Behandlung mit einer der beiden obengenannten Hitzebehandlungen (naß oder trocken), um ein wirklich pasteurisiertes Produkt zu erhalten.

2. Konyne®

Die trockene Hitzepasteurisierung von Konyne wurde [1971] bei Cutter getestet. In diesem Fall ist eigentlich zu erwarten, daß wir gute Aussichten haben, Patenteinschränkungen zu entgehen. An Virusmodellen konnten wir bereits zeigen, daß trockene Hitze von 60° C während 48 Stunden für Konyne das gleiche Ergebnis bringt wie feuchte Hitze von 60° C während 10 Stunden. Wir gehen davon aus, daß wir bis zur Zulassung durch das OB insgesamt 6 bis 9 Monate benötigen werden.

Wir nehmen an, daß wir über die Möglichkeit einer Lizenznahme für das Betapropolacton-Verfahren von Biotest etwas hören werden und haben die Abteilung Regulatory Affairs gebeten, dies mit dem OB zu erörtern.

3. $Alpha_1$-PI

   Eine Naßpasteurisierung für $Alpha_1$-PI ist bereits entwickelt; PR-Chargen wurden hergestellt und stehen für die klinische Prüfung bereit. Bei diesem Prozeß wird allerdings weniger Vehikel als bei der Naßpasteurisierung von AHF verwendet, was uns gute Aussichten für eine vollständige Abtötung des Hepatitis B-Virus bietet. Außerdem glauben wir, daß dieser Prozeß aufgrund seines Wesens leichter als bei AHF zu handhaben und mit deutlich geringeren Ausbeuteverlusten verbunden sein wird. Wir werden die klinischen Prüfungen mit dem naßpasteurisierten Produkt deshalb fortsetzen und es auch an Schimpansen testen."

Interessant ist an diesem Vermerk auch der Hinweis, daß Cutter zum damaligen Zeitpunkt in Erwägung zog, im Hinblick auf sein Produkt Konyne[R] das Betapropiolacton-Verfahren von Biotest in Lizenz zu nehmen.

Später diskutierte man im Hause Cutter über die Möglichkeit, eine Lizenz für das Wärmebehandlungsverfahren von Hyland zu erwerben. Dies läßt sich einem internen, von S. J. Ojala verfaßten Vermerk vom 17. Oktober 1983 entnehmen, der auch Aufschluß gibt über den weiteren Fortgang der die unterschiedlichen Wärmebehandlungsprojekte betreffenden Bemühungen der Firma Cutter:

„Ich möchte auf der Grundlage von mehreren Telefongesprächen mit Aronson, Donohue ud Esber den derzeitigen Stand der Wärmebehandlungsprojekte zusammenfassen ...

Naßverfahren:

Die von Milt Mozen vorgelegten zusätzlichen Markervirusdaten werden für die Stützung des Antrags ausreichen. Darüber hinaus wird die andere Neoantigen-Arbeit (PCA) vor der Zulassung nicht erforderlich sein. Aronson erklärt, unsere vorhandenen Daten seien wahrscheinlich genauso gut wie die unserer Konkurrenten, und alles sei ein wenig ungenau. Weitere Neoantigen-Arbeiten könnten fortlaufend erfolgen und würden sich nicht auf die Zulassung auswirken. Wenn wir die zusätzlichen Virusdaten und die übrigen schon früher besprochenen und eher unbedeutenden Informationen und Veränderungen bereitstellten bzw. vornähmen, werde die Zulassung schnell erteilt werden. (Die letzte Schätzung lautete 3 bis 6 Wochen, nachdem dort alle Daten verfügbar sind.)

Während meines letzten Gesprächs mit Aronson fragt er unumwunden, ob wir das Naßverfahren „fallenlassen" würden. Ich erläuterte, wir hätten nur begrenzte Kapazitäten und beim Einsatz des Naßverfahrens in Berkeley Schwierigkeiten mit dem Hochfahren der Produktion; da unser Ausstoß größtenteils aus Clayton komme, sei das Trockenverfahren von überragender Bedeutung. Er verstand das und schien nicht unangenehm berührt zu sein.

Trockenverfahren:

Der derzeitige Konsens geht dahin, daß das Trokkenverfahren mit den gegenwärtigen Markerviren und ohne Schimpansendaten zugelassen werden kann, wenn wir klinischen Phase IV-Nachbeobachtungsstudien und einer Angabe auf dem Etikett zustimmen, daß der Nutzen der Wärmebehandlung im Hinblick auf die Hepatitis unbekannt ist, daß jedoch klinische Studien im Gange sind. Aronson selbst empfiehlt nachdrücklich eine NonA/NonB-Schimpansenstudie, um diesen Anspruch später erheben zu können. Armour hat NonA/NonB-Schimpansenstudien durchgeführt. Die höherentwickelten Neoantigen-Studien (PCA) werden vor der Zulassung nicht erforderlich sein.

Aronson äußerte sich sehr positiv in bezug auf eine schnelle Genehmigung dieses Antrags bald nach dem Eingang. Er sagte auf seine typische witzige Art: „Wie immer bin ich der bescheidene Diener von Cutter Laboratories und werde mein Bestes tun, um diese Angelegenheit schnell für Sie zu lösen." Ich sagte ihm, wir wüßten seine Bemühungen zu schätzen.

Hyland-Verfahren:

Ich erwähnte gegenüber Dave Aronson, daß wir die Möglichkeit erwogen hatten, das Wärmebehandlungsverfahren von Hyland in Lizenz zu nehmen, dann aber angesichts unseres ganz anderen Herstellungsprozesses als bei Hyland den Eindruck gehabt hatten, wahrscheinlich einen großen Teil der Arbeit wiederholen zu müssen, um die gleichen Ansprüche geltend machen zu können. Er erwiderte erneut, er würde sich wünschen, wir Hersteller setzten uns alle zusammen und nutzten diese Daten gemeinsam, aber das sei ja wohl eine Illusion. Er erklärte, er würde sich persönlich sehr energisch für einen Antrag aussprechen, bei dem unser Herstellungsverfahren und die identischen Wärmebehandlungsbedingungen von Hyland als für die Zulassung mit den gleichen Produktansprüchen geeignet angesehen würden. Ich sagte ihm, wir hätten den geschäftlichen Aspekt nicht weiterverfolgt, ich wisse seinen Standpunkt aber zu schätzen."

Aufschluß über die weiteren Inaktivierungsbemühungen sowohl bei der Firma Cutter als auch den entsprechenden Stand bei den Mitwettbewerbern geben die unter 4.1 abgedruckten internen Vermerke vom 23. August 1983 (Dokument 64) und vom 27. Oktober 1983 (Dokument 29).

Am 21. November 1983 beantragte Cutter die Zulassung seines „trockenen" Wärmebehandlungsverfahrens (Dokument 65 — abgedruckt unter 4.1). Sie wurde Ende Februar 1984 erteilt. Dabei gab es jedoch erhebliche Zweifel, ob die Trockenerhitzung tatsächlich die Gewähr bieten konnte, Viren abzutöten.

Mit der weitaus effektiveren Erhitzung des flüssigen Produkts, dem sog. Naßverfahren, kam Cutter weiterhin, obwohl man bereits im August 1983 der FDA versichert hatte, daß hier die allerhöchste Priorität des Unternehmens liege (vgl. den Vermerk vom 23. August 1983 — Dokument 64), nicht recht voran. Ent-

gegen dieser Zusicherung gelang es Cutter nicht, bis zur Einführung des Abbott-Tests im Frühjahr 1985 ein naßerhitztes Produkt auf den Markt zu bringen.

2.3.1.3.4 Rückrufaktionen

Während Spenderselektion, Surrogat-Tests und Virusinaktivierung quasi präventiv dafür sorgen sollen, daß keine kontaminierten Blutprodukte auf den Markt gelangen, handelt es sich bei dem Rückruf um eine Maßnahme, die in Betracht kommt, wenn sich im nachhinein herausstellt, daß trotz aller Vorsichtsmaßnahmen infektiöses Blut in einen Pool gelangt ist und die daraus hergestellten Gerinnungsfaktorprodukte bereits ausgeliefert worden sind.

Nachdem man schon Ende 1982 begonnen hatte, über präventive Maßnahmen zur Risikominimierung zu diskutieren, rückte die Frage nach der angemessenen Reaktion in dem Fall, daß im nachhinein festgestellt wird, daß Produkte mit dem Plasma von AIDS-kranken Spendern auf den Markt gelangt sind, erst Mitte 1983 in den Blickwinkel von Herstellern und Behörden.

Am 9. Juni 1983 gab es eine erste gemeinsame Sitzung von Herstellern mit der FDA, um für die Frage eine generelle Lösung zu finden (vgl. insoweit den als Dokument 34 unter 4.1 abgedruckten Cutter-Vermerk vom 13. Juni 1983). Allerdings kam es bei diesem Treffen noch zu keinen konkreten Entscheidungen. Auch bei einem Treffen des die FDA beratenden Beirats für Blutprodukte am 19. Juli 1983 konnte man sich trotz der von Dr. Aledort vorgetragenen gegenteiligen Forderung der NHF nicht darauf verständigen, der FDA den automatischen und zwingenden Rückruf jedes Produkts zu empfehlen, das Material einer später als AIDS-krank erkannten oder deutliche AIDS-Symptome aufweisenden Person enthält. Stattdessen ging der Konsens in dem Gremium dahin, daß die Rückrufentscheidung eher auf einer Einzelfall-Basis („case-by-case basis") getroffen werden sollte. Ausschnitte aus dem Kurzprotokoll der Sitzung, ein auf diese Sitzung bezogener interner Cutter-Vermerk vom 25. Juli 1983 und ein auf die Empfehlungen des Beirats bezogenes Schreiben des Stellvertretenden FDA-Direktors an den Stellvertretenden Gesundheitsminister vom 23. August 1983 sind unter 4.1 als Dokumente 66, 67 und 68 abgedruckt.

Im Herbst 1983 gab es zwei Rückrufaktionen: eine davon betraf das Amerikanische Rote Kreuz und die Firma Hyland-Travenol (vgl. insoweit den auf diese Rückrufaktion bezogenen unter 4.1 als Dokument 69 abgedruckten Brief an die in Hämophilie-Zentren tätigen Ärzte), die andere die Firma Cutter (vgl. die als Dokument 70 abgedruckte Gesprächsnotiz vom 31. Oktober 1983 und den als Dokument 71 abgedruckten Cutter-Vermerk vom 28. März 1984).

Da die Cutter-Rückrufaktion einen äußerst großen Umfang hatte, sollen ihr Anlaß und die Einzelheiten ihrer Durchführung im folgenden näher dargestellt werden.

Am 25. Oktober 1983 erhielt Cutter die Information, daß ein 30jähriger Mann, der von November 1982 bis zum 16. September 1983 fünfzig Mal an einem zu den Cutter-Lieferanten gehörenden Plasma-Center in Austin, Texas, Blut gespendet hatte, am 21. Oktober 1983 in einem Krankenhaus in Austin verstorben war und die Diagnose auf AIDS lautete. Der Mann hatte vorher weder objektive noch subjektive AIDS-Symptome aufgewiesen; ebensowenig hatte er sich als Risikospender identifiziert.

Cutter reagierte ausgesprochen schnell. Zum einen wurde alles noch im Haus befindliche, von dem fraglichen Spender stammende Blut bzw. Plasma unter Quarantäne gestellt; zum anderen ließ Cutter unverzüglich durch seinen Mitarbeiter Dr. Richard S. Schwartz (Director Clinical Research — Biologicals) Recherchen vor Ort (i. e. an dem Krankenhaus, in dem der Patient verstorben war) anstellen und bediente sich zur Überprüfung der gestellten Diagnose zusätzlich des Sachverstandes der Leiterin der Abteilung Autopsie am National Cancer Institute, der AIDS-Expertin Dr. Cheryl M. Reichert. Die Recherchen führten zur Verifikation der AIDS-Diagnose, woraufhin Cutter sich dazu entschloß, alle möglicherweise kontaminierten Chargen vom Markt zurückzurufen und noch im Hause befindliche Posten unter Quarantäne zu stellen.
Davon betroffen waren — neben neun noch nicht freigegebenen Chargen 16 bereits auf den Markt gelangte Chargen Faktorenkonzentrate (15 x Koate und 1 x Konyne), in die 48 Einzelspenden des AIDS-positiven Spenders eingegangen waren. Die 16 Chargen umfaßten 60063 Ampullen Koate und 4606 Ampullen Konyne (mit insgesamt 24,95 Mio. Einheiten), die an 304 inländische und 14 ausländische Vertragspartner (u. a. aus Kanada, Frankreich, Jordanien, Israel, Taiwan, Singapur, den Philippinen, Indonesien, Japan, Kolumbien, Venezuela, Costa Rica, Argentinien und Italien) ausgeliefert worden waren.

Bereits am 31. Oktober 1983 unterrichtete Cutter alle inländischen Vertragspartner mit einem „urgent drug recall" überschriebenen Brief von der Rückrufaktion. Unter Hinweis darauf, daß zurückgegebene Produkte ebenso wie die entstehenden Rücksendungskosten gutgeschrieben würden, bat Cutter seine Partner darum, umgehend alle noch bei ihnen befindlichen Produkte zurückzusenden sowie ihrerseits ihre Kunden zu unterrichten und sicherzustellen, daß auch die an diese ausgelieferten Produkte zu Cutter zurückgelangen. Die Vertragspartner wurden auch darum gebeten, auf einer beigefügten Postkarte bestimmte Fragen der Firma zu beantworten.
Des weiteren schrieb Cutter alle 278 Hämophilie-Behandlungszentren in den Vereinigten Staaten an und unterrichtete sie (unter Beifügung einer Kopie des Briefes an die Vertragspartner) von der beschriebenen Rückrufaktion. Dies verband Cutter mit dem Hinweis darauf, daß die Firma alles tun wolle, um Ängsten und Bedenken bei den Hämophilen entgegenzuwirken, und daß, wenn auch die Menge der zurückgerufenen Produkte bedeutsam sei, Cutter genügend Vorräte habe, um ihre Bedürfnisse abdecken zu können. Auch die ausländischen Vertragspartner wurden informiert.

Bis zum 28. November 1983 hatten 170 inländische Vertragspartner geantwortet; am 21. Februar 1984 lagen komplett die Antworten aller 304 inländischen Vertragspartner vor.

Ende März 1984 waren von den insgesamt 24,95 Mio. Einheiten 5,35 zurückgegeben worden. Dabei gliederte sich die Rückgabe wie folgt auf: Von den 60 063 Ampullen Koate wurden zurückgegeben 14 224 (entsprechend 24,9 %) und von den 4 606 Ampullen Konyne 1 328 (entsprechend 28,8 %).

Hinsichtlich der ausländischen Vertragspartner — anscheinend sind zwei von den 16 Chargen in den Export gegangen — enthalten die Unterlagen weder Angaben zu eventuellen Antworten noch zum Umfang der Rückgabe von Produkten.

Die obige Darstellung der Cutter-Rückrufaktion vom Herbst 1983 läßt darauf schließen, wie aufwendig und teuer solche Rückrufaktionen sind. Der Untersuchungsausschuß vermutet insoweit, daß das Votum der Firmen Hyland-Travenol und Cutter für die Einführung des Hepatitis B-Core-Tests im März 1984 (vgl. Dokument 51) auch dadurch mitbedingt war, daß man bei diesen Firmen eine nochmalige Rückrufaktion unbedingt vermeiden wollte.

2.3.1.4 Zusammenfassung

Die dem Untersuchungsausschuß vorliegenden Unterlagen und Dokumente aus den USA, von denen der Untersuchungsausschuß aus Zeitgründen nur einen geringen Teil übersetzt und ausgewertet hat, belegen, daß dort bereits früh eine offensive kontroverse Diskussion zur Risikobewertung und Gefahrenabwehr im Hinblick auf AIDS und Blut bzw. Blutprodukte stattgefunden hat. An dieser Diskussion nahmen von Anfang an neben den staatlichen Behörden und den Herstellern auch Wissenschaftler, Patientenvertreter, Behandler und die Blutbanken teil, so daß davon ausgegangen werden kann, daß alle Beteiligten zu jeder Zeit auf dem neuesten Stand der Erkenntnisse und des Wissens waren. Dies gilt ohne jede Einschränkung für den nationalen Bereich. Der Untersuchungsausschuß hat aber auch viele Hinweise auf einen umfangreichen Wissens- und Informationsaustausch mit dem europäischen Ausland gefunden, so daß sowohl die mit US-amerikanischen Firmen verbundenen oder in Kontakt stehenden deutschen pharmazeutischen Unternehmer als auch die deutschen Gesundheitsbehörden bereits zu einem frühen Zeitpunkt über Kenntnisse verfügten, die sie zum Handeln hätten veranlassen können und müssen.

2.3.2 Frankreich

„François Mitterand, Präsident der Französischen Republik, hat um ein „Pardon der Nation" gebeten. Die Franzosen sollen verzeihen, daß 1985 wissentlich HIV-verseuchte Medikamente an Bluterkranke abgegeben wurden. Ein großes Wort eines stolzen Präsidenten — aber wohl nicht das letzte in einer Debatte, die unser Nachbarland seit fast zwei Jahren aufwühlt wie einst die Affaire Dreyfus".

So berichtet Dr. Hans Halter in AIFO 1993 Seite 62 ff. über die Reaktion auf das Urteil der 16. Strafkammer des Großinstanzgerichts Paris vom 23. Oktober 1992, und er notierte, bisher habe nur die „Grande Nation" Kraft und Ausdauer genug entwickelt, den Bluter-Skandal zu benennen, zu untersuchen und abzuurteilen. Im Widerstand gegen das Komplott des Vertuschens hätten sich die Franzosen auf die Ideale der Revolution und das Wort ihres Philosophen Charles de Montesquieu besonnen: „Das Unrecht, das einem einzelnen widerfährt, ist eine Bedrohung für alle". In Deutschland dagegen habe sich bis heute kein namhafter Wissenschaftler zu seinem Teil der Fehlbeurteilung bekannt, kein behandelnder Arzt seine falschen Prognosen zurückgenommen und sich niemand bei den Patienten für eine Therapie entschuldigt, die den Kranken den Tod brachte. Und auch die deutsche Justiz habe das Thema bisher weitgehend vermieden.

Die Strafkammer des „Tribunal de Grande Instance de Paris" hat sich außerordentlich Mühe gegeben, den Sachverhalt detailliert aufzuklären. Der nahezu vollständige Überblick über Briefwechsel, Konferenzen und Absprachen im Tatbestand des in AIDS AKTUELL (Abschnitt 5.4, S. 1 — 121) in deutscher Übersetzung wiedergegebenen Strafurteils deckt sich mit vielen Erkenntnissen des Untersuchungsausschusses.

Die nachfolgend wiedergegebenen Auszüge aus den Sachverhaltsfeststellungen der 16. Strafkammer sind ein Zeitdokument von hoher Bedeutung.

Großinstanzgericht Paris, 16. Strafkammer, Urteil vom 23. Oktober 1992, Az. 92 107 0435/8:

„I Zusammenfassung der Beweisstücke

1) Gegen Ende des Jahres 1984 oder zu Beginn des Jahres 1985 weist Herr Dr. Allain einen seiner Bluterpatienten an, die nicht vorbehandelten Konzentrate des Gerinnungsfaktors VIII, welche er bis dahin verwendet hatte, zu vernichten und verschrieb ihm erhitzte Produkte.
Nachdem er über eine einmalige Weiterverwendung, gegen seine Anordnung, von nichterhitzen Präparaten durch diesen Patienten informiert wurde, waren die Reaktionen des Dr. Allain und seiner Ehefrau, Forscher am C. N. T. S. (Anm. d. Üb.: staatliches Bluttransfusionszentrum) sehr heftig, ebenso wie die vom Zeugen berichteten Erklärungen: „Die erhitzten Produkte schützen vor dem HI-Virus. Jean Pierre Allain und seine Frau sprachen von gewissen Personen des C. N. T. S., die Ärzte ohne jegliches Gewissen seien. Es wurde ebenfalls ein Aspekt der Unternehmensführung erwähnt. Sie waren entrüstet, daß die Gefahr, welche die Bluter für ihre Umgebung darstellten, und die Gefahr, der sie selber ausgesetzt waren, nicht Zweifel an der Führung des C. N. T. S. auslösten."

2) Am 16. Januar 1985 schreibt Dr. Allain an Dr. Garretta (Chef des C. N. T. S.) und an Prof. Ruffie (Vorsitzender des Vorstandsgremiums): „Das Problem der Übertragung des HI-Virus durch Gerinnungs-

präparate und deren wahrscheinliche Folge AIDS ist heute eine Hauptsorge des öffentlichen Gesundheitswesens. Eine neuere Studie, die ich das Vorrecht habe zu koordinieren, hat gezeigt, daß 47 % der französischen Bluter 1983 — 1984 HIV-positiv waren und daß durch die französischen Produkte 35 % der Versuchspersonen, die Faktor VIII oder PPSB erhalten hatten, infiziert worden waren. Das C. N. T. S. trägt also eine hohe Verantwortung gegenüber den Blutern, ihren Ärzten und dem Gesundheitsministerium bei der Vorbeugung gegen diese tödliche Krankheit."

Dr. Allain drängt anschließend auf einen schnellen Abschluß der Verhandlungen mit der Firma Immuno im Hinblick auf einen Transfer der Erhitzungstechnik von Blutderivaten. Die Folge jeder Verzögerung „wäre wahrscheinlich ... ein massiver Import von ausländischen erhitzten Produkten unter dem gemeinsamen Druck von Ärzten und Blutern, eine Diskreditierung des C. N. T. S. als Industriepartner auf internationaler Ebene sowie der Verruf und das Scheitern des C. N. T. S. bei der Ausführung einer seiner wichtigsten Aufgaben."

3) Am 12. März 1985 schickt Dr. Brunet, Epidemiologe bei der Hauptabteilung des Gesundheitsamtes, an Prof. Jacques Roux eine Mitteilung, in welcher er ihn informiert, daß eine vom Transfusionszentrums in Cochin durchgeführte Untersuchung der Drs. Pinon und Leibovitsch zeigt, daß die Transfusion ein wirkungsvolles Übertragungsmittel für das HI-Virus ist... Andererseits, wenn das Verhältnis von HIV-positiven Spendern für die Pariser Situation repräsentativ ist (6‰), so ist es wahrscheinlich, daß alle durch Pools hergestellten Präparate von Pariser Spendern zur Zeit verseucht sind."

4) Am 7. und 9. Mai 1985 schickt Dr. Michel Garretta, Chef des staatlichen Bluttransfusionszentrums (C. N. T. S.), an Dr. Robert Netter, Chef des Nationalen Gesundheitslabors (L. N. S.), und an das Zentrale Gesundheitsamt (D. G. S.) zwei gleiche Schreiben:

   „Die Häufigkeit von HIV-Antikörpern, welche die Anwesenheit des Virus anzeigen, liegt bei ca. 50 % bei den 4000 französischen Blutern, die Mehrfach-Transfusionsempfänger sind. Nach dem amerikanischen Modell und den neuerlich in Frankreich gesammelten Fakten kann man den jährlichen Ansteckungszuwachs auf 10 bis 20 % schätzen, und ca. 10 % dieser Versuchspersonen werden innerhalb von 5 Jahren am tödlichen AIDS erkranken. Ferner ist bewiesen, daß bei heterosexuellen Kontakten von positiven Personen das HI-Virus wahrscheinlich mit einer Häufigkeit von 5 bis 10 % pro Jahr weitergegeben, mit derselben Wahrscheinlichkeit von 10 % das tödliche AIDS entwickelt wird.

   Da wir uns darüber im klaren sind, daß 3 Monate Verzögerung langfristig den Tod von 5 bis 10 Blutern und einer bestimmten Anzahl ihrer Angehörigen bedeutet, hält es die Führungsmannschaft des C. N. T. S. jetzt für absolut dringlich, die Verbreitung dieser Infizierung bei den Blutern und ihren Familien zu stoppen."

   ...

6) Am 7. Mai 1985 schlägt eine interne Mitteilung beim C. N. T. S. eine industrielle Strategie vor: „Dies setzt natürlich voraus, daß der gesamte Bestand von verseuchten Produkten verteilt wird, bevor erhitzte Produkte als Ersatz angeboten werden"; Diese Mitteilung enthält u. a. folgende Vorschläge: „Kryopräzipitat: Versuch des Exports oder des Verkaufs auf dem französischen Markt mit Nachlaß, damit der Bestand von nichterhitzten Produkten so schnell wie möglich reduziert wird."

7) Am 29. Mai 1985 berät sich die Führung des C. N. T. S. über „die einzunehmende Haltung hinsichtlich der HIV-Antikörper enthaltenden Spenden und ihrer Auswirkung auf die produzierten Blutderivate":

   „Es wird festgestellt, daß bei 2 bis 3 HIV-Positiven von 1000 Spendern und Fraktionen von 1000 Litern, d. h. 4 bis 5000 Spendern, all unsere Fraktionen verseucht sind ..."; Das notwendige Verhältnis, damit sie es nicht sind, ist errechnet auf dieser Basis von 2 bis 3‰: 4,5 x 10^{1-5}; „Es ist an den Aufsichtsbehörden, ihre Verantwortung bei diesem schwerwiegenden Problem zu übernehmen und uns eventuell zu verbieten, diese Produkte zu verkaufen, mit den finanziellen Konsequenzen, die dies darstellt."

   ...

9) Am 26. Juni 1985 unterzeichnet Dr. Garretta eine für seine Untergebenen bestimmte Mitteilung:

   „während einer Übergangsphase ist es angebracht, das Verkaufsniveau zu planen: das gleichseitige Vorhandensein von erhitzten Produkten bleibt die normale Verfahrensweise, solange diese auf Lager sind. Bei spezieller Nachfrage, insbesondere durch Empfänger mit einer HIV-negativen Serologie, ist der Verkauf von erhitzten Produkten ab Erhalt dieser Mitteilung erlaubt ... Diese Vorschriften betreffen alle Nachfragen aus Frankreich, die an uns gerichtet werden."

   ...

II Auswertung: Behandlung der Bluterkrankheit und AIDS. Stadien der Entdeckung der Krankheit und ihrer Übertragung durch Blut. Stadien der Verseuchung von Produkten, die von der C. N. T. S. an die Bluter verteilt wurden.

A) Das Jahr 1982

Nach dem Auftauchen eines unbekannten Systems im Juni 1981 in den Vereinigten Staaten, auf welches das Bundesseuchenamt aufmerksam machte, berichtet dieselbe Stelle im Januar 1982 vom ersten Fall einer Infektion bei einem Bluter.

Im Juli 1982 werden in den USA 3 AIDS-Fälle bei heterosexuellen Blutern registriert, die eine Transfusion des Konzentrats Faktor VIII erhalten hatten. Diese Information wurde in Frankreich Ende 1982 im Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (Epidemiologisches Wochenblatt) (BEH) veröffentlicht. Wenn auch die Ursache von AIDS zu diesem Zeitpunkt noch nicht geklärt ist, so ist das Syndrom erkannt und die Möglichkeit einer Übertragung durch Blut klar aufgetaucht, auf Grund der Anwesenheit an sich von Blutern unter den Kranken, die keine anderen bekannten Risikofaktoren aufwiesen.

B) Das Jahr 1983

1) Am 13. Januar 1983 veröffentlicht das New England Journal of Medicine einen Artikel von Jane Desforges:

   „Das Leben der Bluter wurde durch die Fortschritte in der Behandlung in den letzten zehn Jahren verändert." Dieser Artikel unterstreicht das Risiko (von Ansteckung im allgemeinen), verbunden mit dem Erhalt des von vielen verschiedenen Spendern stammenden Plasmas; „Wir sind uns jetzt bewußt, daß die Behandlung der Bluter mit Präparaten des Faktors VIII einen hohen Preis aufbürden kann ... es ist möglicherweise für die Kranken tödlich ... die Konzentrate werden mit Hilfe von Pools aus 2 000 bis 5 000 Spendern hergestellt ... das Ausgeliefertsein an eine Vielzahl von Spendern ist entscheidend ... die Tatsache, daß die Bluter AIDS ausgesetzt sind, ist offensichtlich geworden ... es gibt eine hohe Wahrscheinlichkeit, sich AIDS bei der Bevölkerung, die mit den Konzentraten behandelt wurde, zuzuziehen.

   Die für die Behandlung der Bluter zuständigen Ärzte müssen jetzt über diese Risiken gewarnt werden. Die Vorbeugung gegen Komplikationen, die mit der augenblicklich verwendeten Behandlung zusammenhängen, sollte vor der Vorbeugung gegen die Komplikationen der Bluterkrankheit selbst Vorrang haben."

2) Am 29. Januar 1983 beschreibt die Zeitschrift „Lancet" die AIDS-Ansteckung zweier amerikanischer Bluter und folgert: „diese Studie läßt an eine Übertragung eines Infektionserregers durch Blutprodukte denken."

3) Im Februar 1983 wird das Virus durch Prof. Montagnier entdeckt.

4) Am 4. Mai 1983 fragt Dr. Anne Marie Casteret in einem im „le quotidien du Médecin" (ärztliche Tageszeitung) veröffentlichten Artikel: Rechtfertigt die Bedrohung der Blutübertragung von AIDS nicht schon jetzt Präventivmaßnahmen?:

   „Das Problem der Faktor VIII-Konzentrate stellt sich in immer stärkerem Maße ... wenn die Inkubationszeit tatsächlich einige Monate bis zu zwei Jahren dauert, riskiert man dann nicht, die Zahl der Träger zu vervielfachen? Und wird die gewaltige Explosion der Epidemie, die man augenblicklich in den Vereinigten Staaten beobachtet, dann nicht in zwei Jahren in Frankreich festgestellt werden? Mit diesem feinen Unterschied: in den Vereinigten Staaten hatte man 1981 noch keine Anhaltspunkte. In Frankreich und in Europa profitieren wir 1983 von den amerikanischen Beobachtungen."

5) Am 11. Mai 1983 lenkt Dr. Chippaux, Leiter der Abteilung zur Kontrolle der Impfstoffe und der aus Blut hergestellten Produkte im L. N. S., die Aufmerksamkeit von Dr. Netter und Prof. Roux auf die Risiken, verbunden mit der Verabreichung von bestimmten Blutprodukten bei Blutern. Im Juni wird das Virus bei zwei französischen Blutern isoliert.

6) Am 9. Juni 1983 legten Dr. Bahmann Habibi, Dr. Jean Pierre Allain, Dr. Anne Marie Courrouce, alle drei vom C. N. T. S., beim beratenden Ausschuß für Bluttransfusion einen Bericht über „Bluttransfusion und AIDS" vor:

   „Die Opfer der Krankheit finden sich hauptsächlich unter ... den Blutern mit häufigem Transfusionserhalt."

   Eine Tabelle zählt 6 Verdachtsfälle und unterstreicht klar, daß die von den Kranken erhaltenen Produkte sowohl französischer als auch ausländischer Herkunft waren.

7) In zwei Rundschreiben des Zentralen Gesundheitsamtes (D. G. S.) vom 20. Juni und vom 26. August 1983 über die Vorbeugung der Übertragung von AIDS durch Bluttransfusion wird versucht, die Identifizierung von Risikopersonen bei Blutspenden festzulegen, und die Bluter wurden (am 26. August) unter ihnen eingereiht;

8) Am 17. August 1983 schickt Prof. Montagnier an den Premierminister einen Antrag auf Subventionen (2 Mio. Francs), nötig zum Bau eines Sicherheitslabors für das Arbeiten mit dem Virus und zur Entwicklung von Reagenzien zur Diagnose und zur Vorbeugung gegen AIDS.

9) Im September 1983 beginnt eine Studie über die Immunität und den virologischen Zustand von 405 Bluterpatienten. Sie läuft bis Ende März 1984, unter den Spezialisten befindet sich Dr. Allain des C. N. T. S., der 1985 ihre Ergebnisse veröffentlichen wird.

10) Im Oktober 1983 veröffentlicht Prof. Soulier, damaliger Chef des C. N. T. S., einen Artikel in der „Revue Française de Transfusion et d'Immuno-Hématologie" (Französische Zeitschrift über Transfusion, Immuno- und Hämatologie), um die äußerste Schwere der Krankheit zu unterstreichen. „Da die Sterblichkeit in den USA mit dem Alter der Diagnose steigt und jetzt fast bei 100 % liegt." Schon vom damaligen Zeitraum an „ergab die Auswertung eines Monats von anonymen Fragebögen, die von der C. N. T. S. erarbeitet worden waren, ein Verhältnis von 4‰ Risikoblutspendern".

    Prof. Soulier bemerkt, daß Fraktionen, die von freiwilligen Spendern stammen, nicht nötigerweise alle Sicherheitsgarantien bieten, „da man eine Mischung von einer großen Zahl von Plasma fraktioniert".

    Zur selben Zeit zählt die Weltgesundheitsorganisation WHO 267 AIDS-Fälle in 15 europäischen Ländern. Frankreich steht an erster Stelle.

    Ende 1983 ist die Schwere von AIDS als Weltkrankheit den Angeklagten bekannt und die Übertragung durch Blutprodukte bestätigt.

C) Das Jahr 1984

1) Das Protokoll des Tages der wissenschaftlichen Koordination, der am 13. März 1984 im Konferenzsaal der Einrichtung Orsay des C. N. T. S. organisiert wurde, erwähnt: „Die Anti-HIV-Antikörper

wurden bei 133 Blutern gesucht, ein starker Befall wurde beobachtet."

2) Im März 1984 tauchte in einer Studie der Gruppe Hemophilia French Study Group, auf besagte Initiative von Dr. Allain, für 405 Bluterpatienten bereits ein Anteil von HIV-Positiven von 45 % auf.

   Was die Aussagen der Zeugin Helen Lee, Laborleiterin beim C. N. T. S. und Ehefrau von Dr. Allain somit bestätigt:

   „im April 1984 war klar, daß die Bluter, welche nur mit französischen Produkten behandelt worden waren, eine Sero-Veränderung gezeigt hatten."

3) Am 22. November 1984 legt Dr. Brunet, Epidemiologe des D. G. S., dem beratenden Ausschuß für Bluttransfusion einen Bericht über die Risiken der AIDS-Übertragung durch Transfusion vor, aus dem klar hervorgeht:

   — daß AIDS sich in den USA seuchenartig verbreitet;

   — daß das Rundschreiben vom 20. Juni 1983 kaum angewendet wird.

Das Epidemiologische Wochenblatt BEH Nr. 61, vom Jahr 1985, beschreibt die Situation Ende 1984:

„In Frankreich liegt die Zunahme der AIDS-Fälle bei 4 pro Woche und bei 100 % im Vergleich zu 1983. 9 % der Fälle wurden durch die Krankenhäuser des Pariser Raums gemeldet."

D) Das Jahr 1985

Nach den Berichten der Generalinspektion für Soziale Angelegenheiten (I. G. A. S.):

„1985 ist das Jahr der Gewißheiten, der Mittel, der Entscheidungen und vielleicht der Verspätungen." Die Gefahr der von C. N. T. S. verteilten Produkte wurde 1985 bestätigt, nicht entdeckt.

1) Am 10. Januar 1985 übermittelt Dr. François Pinon von der Bluttransfusionsstelle des Krankenhauses Cochin dem D. G. S. die Ergebnisse einer Voruntersuchung:

   „Die Möglichkeit der AIDS-Übertragung durch Bluttransfusion ist sicher ... eine Studie läuft bereits ... die Vorergebnisse erlauben, zu behaupten, daß man bei 5‰ der Pariser Blutspender Anti-HIV-Antikörper finden würde."

2) Am 7. März 1985 teilt Dr. Brunet dem (C. C. T. S.) (Beratender Ausschuß für Bluttransfusion) die „offensichtlich besorgniserregenden" Ergebnisse der in Cochin durchgeführten Untersuchung mit.

3) Am 12. März 1985 lenkt Dr. Brunet die Aufmerksamkeit des Generaldirektors des Gesundheitsamtes auf die Ergebnisse dieser Untersuchung:

   „Diese Vorergebnisse zeigen, daß die Bluttransfusion ein wirkungsvolles Übertragungsmittel der HIV-Infektion ist.

   Die Ansteckungsmöglichkeit scheint zu bestehen, egal ob der Spender krank oder symptomatisch ist.

   Andererseits, wenn das in der Cochin-Untersuchung herausgefundene Verhältnis von HIV-positiv-Spendern für die Pariser Situation repräsentativ ist, so ist es wahrscheinlich, daß alle Blutprodukte, die mit Hilfe von Pools von Pariser Spendern hergestellt wurden, heute verseucht sind."

4) Die späteren Beweisstücke, die sich auf die Kenntnis der Verseuchung der vom C. N. T. S. gelieferten Produkte beziehen, wurden bereits zitiert. Die Kenntnisse von dem Zeitpunkt an, wo der Zeitraum der Anklage beginnt, können quer durch diese Beweisstücke wie folgt zusammengefaßt werden:

   — 50 % der französischen Bluter sind HIV-positiv;

   — der jährliche Ansteckungszuwachs beträgt 10 bis 20 %;

   — Die Ansteckungsmöglichkeit durch sexuelle Kontakte ist bekannt und wird auf 5 bis 10 % geschätzt;

   — 10 bis 20 % der HIV-Positiven entwickeln innerhalb von 5 Jahren das tödliche AIDS;

   — 5 bis 6 von 1000 Pariser Blutspendern sind HIV+.

   — Mit (nur) zwei bis drei HIV-Positiven von 1 000 Spendern und Fraktionen von 1000 Litern, also 4 bis 5 000 Personen, sind alle Fraktionen des C. N. T. S. verseucht.

   Das I. G. A. S. schlußfolgert: „Von Beginn 1985 waren alle Unsicherheiten beseitigt, die Schwere der Krankheit und die Notwendigkeit der Vorbeugung war uns zu der Zeit bewußt."

III Auswertung — Die Einsetzung eigener Mittel zum Kampf gegen die Ansteckung der Bluter

Als Reaktion auf die Ansteckungsgefahr wurden drei Möglichkeiten in Erwägung gezogen und einige von ihnen nach und nach eingesetzt:

A) Die Begrenzung des Verbrauchs von Konzentraten.

B) Die Kontrolle der Qualität des zur Herstellung von Blutderivaten nötigen Rohstoffs.

C) Das Inaktivieren des Virus durch die Behandlung der Blutprodukte.

A) Die Begrenzung des Verbrauchs der Konzentrate

In ihrem bereits erwähnten Artikel vom 13. Januar 1983 hatte Jane Desforges behauptet: „die Tatsache, daß die Bluter AIDS ausgesetzt sind, ist offensichtlich geworden, und der Vorteil des Kryopräzipitat liegt darin, daß der Empfänger nur das Blut von einem einzigen Spender erhält ... Das Programm der Eigentransfusion zu Hause muß überprüft werden."

Von 1983 an wurde diese Lösung in Frankreich von bestimmten Spezialisten in Artikeln sowohl in der „Revue de l'hémophilie" als auch in der „Revue de la Transfusion et d'immuno-hématologie" empfohlen, unter ihnen Prof. Soulier. Sie wurde auch von Dr. Netter in einer Mitteilung an Prof. Roux vom 13. Mai 1983 ins Auge gefaßt und in Belgien eingesetzt, fand

aber in Frankreich kein Echo oder nur bei vereinzelten praktizierenden Ärzten.

Die Haltung des Französischen Verbands der Bluterkrankheit (A. F. H.), der beständig von 1983 bis 1985 die gegenteilige Position vertrat, wurde sowohl in Frage gestellt als auch als Alibi verwendet; die Untersuchung dieses Punktes wird später angesprochen.

Die Möglichkeit der Einschränkung wurde jedenfalls nicht vom C. N. T. S. gewählt, das seine Strategie auf eine starke Steigerung der Produktion von Konzentraten im Namen der Selbstgefälligkeit ausrichtete, um einer der größten Hersteller Frankreichs dieser Produkte zu werden.

B) Die Kontrolle der Blutspenden

1) Zunächst, vor der Entdeckung des Virus, durch Befragung der Spender, um die Risikobevölkerungsgruppen aus den Spenden herauszunehmen; dies war in Frankreich Thema der von Prof. Roux unterzeichneten Rundschreiben vom 20. Juni und 26. August 1983.

2) Die Erkennungstests. Es ist unleugbar, daß die Forschung und die Einsetzung von Erkennungstests eine deutliche Verspätung erlebte.

   Prof. Montagnier hat daran erinnert, daß seinen an die Ministerien gerichteten Schreiben vom August 1983 zum Erhalt der nötigen Kredite für den Bau eines Produktionslabors für das Virus „keine sofortige Wirkung folgte"; erst im Januar 1984 wurde die Entscheidung getroffen, ein Labor bauen zu lassen, das erst im Juni 1984 einsatzbereit war.

   Die Berichte der I. G. A. S. haben genau bewiesen, was sie: „Die Winkelzüge beim Einsatz der Erkennungstests" nennen; „Von Beginn 1985 an stand fest, daß man einen Erkennungstest bei den Blutentnahmen durchführen mußte: Unter diesen Voraussetzungen hätte man erwarten können, daß von den ersten Monaten des Jahres 1985 an die Behörden die nötigen Entscheidungen für die allgemeine Einführung von systematischen Erkennungstests bei den Blutentnahmen treffen ... doch es wurden unbestreitbar Fehler bei der Einschätzung begangen, wahrscheinlich weil die Größe des Risikos unterschätzt wurde."

...

C) Die Inaktivierung des HI-Virus durch die Behandlung der Blutprodukte

1) Jahr 1983

   Die Inaktivierung durch Hitze war ein Verfahren, das von 1979 an eingesetzt wurde, um gegen die Ansteckung mit dem Hepatitis-Virus zu kämpfen. Das Verfahren wurde am 21. März 1983 in den Vereinigten Staaten homologiert.

a) Am 10. Mai 1983 schickt die Firma Travenol-Hyland an Dr. Garretta, damals stellvertretender Chef des C. N. T. S., ein Schreiben:

   „In Verbindung mit AIDS möchte ich Sie informieren:" „Obwohl der ursächliche Träger dieser Krankheit nicht identifiziert ist, scheint es, als handle es sich um ein Virus, das durch Blut und bestimmte Blutprodukte übertragbar ist."

   Die folgenden Vorkehrungen wurden von der Firma eingesetzt:

   — Definieren von Verfahrensweisen zur Ausschaltung von Bevölkerungsrisikogruppen.

   — Rücknahme von Konzentraten vom Markt, die aus Pools hergestellt wurden und Plasma eines Risikospenders enthielten.

   — Umstellung der gesamten Produktion auf Konzentrate, die durch Hitze behandelt wurden; mit dieser Präzisierung: „da der ursächliche Träger von AIDS nicht identifiziert ist und die Wirkung des Erhitzungsverfahrens auf alle Viren nicht bestimmt ist, kann Travenol im Augenblick keine Garantie abgeben, daß die Hitzebehandlung das Risiko einer AIDS-Übertragung ausschaltet.

   Travenol geht dennoch davon aus, daß die Verabreichung des erhitzten Produkts die Sicherheit nur steigern kann." Zu der Zeit, als es noch überhaupt keine Gewißheit gab, handelte es sich, wie der Bericht der I. G. A. S. es nennt: „um eine Wette über das Erhitzen und aufkeimende Hoffnungen".

   Die Untersuchungskommission des Senats mußte hierzu beobachten: „die Erfahrung zeigt jedoch, daß die privaten Industrieunternehmen, die diese Produkte auf den Markt werfen, Verfahrensweisen einhalten, die sehr schützend für die Gesundheit der Anwender zu sein scheinen. Die von den Behörden verordneten Regeln, die Befürchtungen, zur Verantwortung gezogen zu werden oder Marktanteile zu verlieren, erweisen sich als besonders wirksam."

b) Am 11. Mai 1983 schreibt Dr. Chippaux vom L. N. S. an Dr. Netter und an Prof. Roux: „Es scheint jedoch, auch wenn der genaue Erreger dieses Syndroms unbekannt ist, daß die augenblicklich angewandten Reinigungs- und Inaktivierungsverfahren zur Herstellung des Impfstoffs gegen Hepatitis B das Risiko so weit wie möglich herabsenken."

c) Am 9. Juni 1983 informiert Dr. Allain den C. C. T. S. vom Start einer Studie über den Nutzen der Verwendung von erhitzten Produkten. Das C. C. T. S. beantragt eine rigorose Einschätzung dieser Produkte.

d) Am 3. Dezember 1983 wird zwischen dem C. N. T. S. (vertreten durch Prof. Soulier, Dr. Allain und Dr. Garretta) und der Firma Immuno ein Absichtsschreiben unterzeichnet, das auf den Erwerb der von der österreichischen Firma entwickelten Erhitzungstechnik durch das C. N. T. S. abzielt.

2) Die Jahre 1984—1985

a) Der Kongreß der Internationalen Gesellschaft für Bluttransfusion im Juli 1984 in München ist die Gelegenheit scheinbar unterschiedlicher Einschätzungen.

Für Dr. Allain und Dr. Garretta ist die Wirksamkeit und Unschädlichkeit der Verfahren zur Inaktivierung durch Erhitzen der Konzentrate erst nach dem Kongreß in Atlanta im April 1985 festgestellt worden.

Anderen zufolge, und insbesondere laut Dr. Huart, stellvertretender Leiter des Bluttransfusionszentrums C. T. S. in Lille, könnte die Betrachtungsweise anders sein:

„In München wurde das Erhitzungsprinzip klar als eine Inaktivierungsmethode (von AIDS) vorgeschlagen. Zurück aus München, war uns zusammen mit Prof. Goudemand klar geworden, daß wir uns ohne Verzögerung auf die Erhitzungstechnik einlassen sollten; daher adressierte Prof. Goudemand einen Brief an Prof. Soulier, ... in welchem er eine technische und wissenschaftliche Zusammenarbeit vorschlug ... am 11. September 1984 regt Prof. Soulier an, daß es die Aufgabe von Dr. Garretta und Dr. Allain sei, sich mit uns zu treffen, um über eine gemeinsame Studie zu verhandeln. Dr. Garretta hat niemals Kontakt mit uns aufgenommen, es gab niemals eine Zusammenarbeit."

Prof. Goudemand bestätigte die Aussagen: „mein Brief resultierte daraus, daß ich es für unverzichtbar und dringend hielt, erhitzte anti-hämophilische Fraktionen herzustellen." Selbst wenn beim Kongreß in München „alle Verfahren noch geheim waren".

Der Nutzen des Erwerbs dieser Technik war deutlich genug, daß am Rande desselben Kongresses Dr. Garretta und Dr. Allain die Verhandlungen mit Immuno fortführten, die sie seit Ende 1983 aufgenommen hatten; Verhandlungen, die, laut beständiger Zeugenaussage des Dr. Allain, von Dr. Garretta aus nichtigen Gründen der Eigenliebe unterbrochen worden waren. Die Unterbrechung habe, immer noch laut Dr. Allain, eine Verspätung von ca. sechs Monaten in dem Technologietransfer bewirkt.

b) Am 29. September 1984 veröffentlicht „The Lancet" eine Studie, die von einem amerikanischen Institut und Labor in vitro durchgeführt worden war und die Wirksamkeit einer Erhitzung von Faktor VIII-Konzentrat auf 68° C während mehrerer Stunden zeigte.

c) Am 13. Oktober 1984 empfiehlt die Amerikanische Nationale Bluterstiftung den Ärzten, die solche Kranken behandeln, „auf erhitzte Produkte überzugehen, wobei zu bedenken ist, daß der Schutz gegen AIDS noch zu beweisen bleibt."

d) Am 22. November 1984 führt Dr. Brunet, Epidemiologe der D. G. S., in einem Bericht an den C. C. T. S. Studien an, „die bereits durchgeführt wurden, welche eine Inaktivierung des Virus nach Erhitzen der Blutderivate beweisen konnten."

e) Im Dezember 1984 verfaßte Dr. Allain vom C. N. T. S. die Ergebnisse einer Vergleichsstudie, die seit April 1984 durchgeführt wurde und deren Ergebnisse sind: 18 Bluter, die nur mit Hemofil T, erhitztes Produkt von Travenol-Hyland, behandelt wurden, zeigten keine Serokonversion.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden Dr. Garretta sofort mitgeteilt und beim Kongreß in Atlanta vorgetragen.

Zur selben Zeit widmet „The Lancet" einen wichtigen Artikel dem Thema: „Bluttransfusion, Bluter und AIDS":

„die letzten Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Anti-HIV-Antikörper nicht notwendigerweise schützend sind ...

Die Schwere der Krankheit AIDS rechtfertigt eine pragmatische Betrachtungsweise, und es ist angemessen, mit der Verwendung des erhitzten Konzentrats Faktor VIII zu beginnen ...

Es wäre nicht zu rechtfertigen, die Verschreibung und die Behandlung zu Hause von bekannten Risikoprodukten zu erlauben, wenn andere, sicherere Produkte offensichtlich verfügbar sind."

So riet also Ende 1984 eine pragmatische Betrachtungsweise die Verwendung von erhitzten Konzentraten, selbst wenn man andererseits sich noch in wissenschaftlichen Zweifeln ergehen konnte und Studien mit strenger Genauigkeit fortgeführt werden mußten.

f) Schon am 2. Februar 1985 veröffentlichte „The Lancet" die klinische Studie über 18 Bluter, die mit dem erhitzten Produkt der Firma Hyland während einer Verwendungszeit von Dezember 1982 bis Juni 1984 behandelt worden waren. Unter den Teilnehmern an dieser Studie befanden sich neben Dr. Allain Dr. Rouzioux, Dr. Gazengel, Prof. Montagnier, Prof. Mannucci.

g) Als im April 1985 die Wirksamkeit und die Unschädlichkeit einiger Erhitzungsprodukte beim Kongreß in Atlanta wissenschaftlich anerkannt wird, handelt es sich nicht um eine plötzliche Entdeckung, sondern um das Ergebnis von vorherigen Studien, die dem C. N. T. S. seit mehreren Monaten durchaus bekannt waren. Gerade durch die Tatsache, daß dieses Zentrum in der französischen Organisation von Transfusionen hinsichtlich des Zugangs zu Informationen am günstigsten gelegen, und in finanziellen sowie wissenschaftlichen Mitteln am besten ausgestattet ist, war es das erste, welches sich schon 1983 heimlich für die Inaktivierung der Blutprodukte interessiert hatte, während ein Zentrum wie das in Lille, sich dieser Notwendigkeit erst beim Kongreß in München bewußt wurde.

Daher die Ergebnisse der Berichte der I. G. A. S.:

„Unter diesen Bedingungen hätte man von den ersten Monaten des Jahres 1985 an erwarten können, daß die Behörden die nötigen Entscheidungen treffen ... über die Inaktivierung der Produkte, von denen man wußte, daß sie verseucht sein konnten. Doch es wurden unbestreitbar Fehler in der Einschätzung begangen, wahrscheinlich weil die Größe des Risikos unterschätzt wurde. Die Behörden haben an den Debatten und den notwendigen Maßnahmen hinsichtlich der Inaktivierung der Blutprodukte erst teilgenommen, als diese als unverzichtbar erschienen waren. Dadurch, daß sie

erst im Juli einschritten und fortfuhren, die Risiken zu unterschätzen, gingen die ministeriellen Behörden soweit, das Datum, ab dem die nichtinaktivierten Produkte nicht mehr erstattet würden, auf den 1. Oktober 1985 hinauszuschieben, und verboten darüber hinaus weder deren Verkauf noch deren Herstellung."

IV Das staatliche Bluttransfusionszentrum C. N. T. S. und der französische Verband für Bluterkrankheit (A. F. H.)

Die Berichte der I. G. A. S. tragen einige Antwortelemente zu der Frage über die Information oder Desinformation des A. F. H. bei:

„4) Das Bluterproblem. Die Chronologie erklärt das schmerzliche Problem ganz genau:

— 1983 ist es sicher, daß die Bluter eine Infragestellung ihrer Therapie, die seit einigen Jahren eingesetzt wurde und ihnen ein fast normales Leben ermöglichte, nicht wünschten;

— 1984 informierten sich die Bluter über die Risiken und vertrauten auf ihre Ärzte; man muß präzisieren, daß damals das Risiko, AIDS zu haben, noch begrenzt erschien und das Hauptrisiko die Hämorrhagie war;

— 1985 beginnt man, bei ihnen den Wunsch zu spüren, schnell erhitzte Produkte zu erhalten. Aus untersuchten Beweisstücken geht nicht hervor, daß sie Kenntnis von einem Verseuchungsrisiko der Anteile von Gerinnungsfraktionen des C. N. T. S. hatten; sie waren anscheinend weder von der internen Mitteilung des C. N. T. S. vom 29. Mai 1985, welche die Verseuchung der gesamten Bestände darlegte, noch vom Protokoll des C. N. T. S. vom 20. Juni 1985, welches die starke Wahrscheinlichkeit der Verseuchung dieser Bestände wieder in Betracht zog, informiert;

Es ist wahrscheinlich, daß sie, falls sie von diesem erhöhten Risiko gewußt hätten, das Verschieben des Nichtersetzens der betroffenen Produkte auf den 1. Oktober 1985 nicht akzeptiert hätten.

Man kann eher im Gegenteil annehmen, daß sie deren sofortiges Verbot gefordert hätten."

...

c) Die Argumentation der „maßgeblichen" Meinung des Französischen Verbands für Bluterkrankheit wurde bei anderen Gelegenheiten wiederholt:

Auf die Frage des Ermittlungsrichters: „Im Mai 1985 waren Tests nicht (offiziell) in Gebrauch, die Mehrzahl der Bluter waren nicht getestet, wie konnte man eine unterschiedliche Behandlung zwischen den HIV-positiven und den HIV-negativen Blutern empfehlen?", anwortete Dr. Garretta: „Die ersten Hinweise dieser Vermutung des doppelten Vertriebs erscheinen in einem Bericht des Büros des A. F. H. vom März 1985."

Das Argument ist in dreifacher Weise impertinent:

— Es war nicht Aufgabe des A. F. H., Dr. Garretta zu informieren, sondern umgekehrt.

— Die Verantwortlichmachung des Kranken setzt als erstes seine vollständige Information voraus und hat als zweites in keinster Weise als Nebeneffekt, die Verantwortung des Arztes auszuschalten oder sogar zu mindern, sei er nun Verschreiber oder Hersteller.

— Diese mangelnde Stichhaltigkeit ist noch besser zu spüren, als sich herausstellt, daß den Kranken nicht nur das wahre Ausmaß der Risiken, denen sie ausgesetzt waren, unbekannt war, sondern daß auch ihr Verband Vorschläge förderte, deren Ursprung in Besorgnissen der Industrie oder des Handels lag, die ihren Interessen gegenüber völlig fremd waren.

...

V Das staatliche Transfusionszentrum.

Der Bericht „AIDS und Bluttransfusionen".

Das staatliche Komitee der Bluter.

Der beratende Ausschuß für Bluttransfusionen.

...

VIII Die Informationen im Besitz des Allgemeinen Gesundheitsdienstes und der staatlichen Untersuchungsstelle für Gesundheit

...

B) Informationen, die der allgemeine Gesundheitsdienst erhalten hat

Es ist nicht notwendig, nochmals auf die Analyse einzugehen, die vorab schon aufgeführt wurde. Es müssen jedoch einige, dieser Behörde bekannten Erkenntnisse, erwähnt werden.

1) Ende des Jahres 1983 wurde die Ernsthaftigkeit von AIDS als weltweite Krankheit und das Übertragungsrisiko durch Bluttransfusionen bekannt. Zu dieser Zeit hat das D. G. S., unter Leitung des Angeklagten, wirksame Maßnahmen ergriffen und ausgearbeitet:

— Juni 1982: Gründung einer Arbeitsgruppe. Ausarbeitung des weltweiten Epidemiologie-Anzeigers. Anstellung Dr. Brunets bei der D. G. S.,

— Rundschreiben (20. Juni und 26. August 1983) von Dr. Roux über den Schutz gegen Übertragung von AIDS durch Bluttransfusionen, deren Angemessenheit an die Situation unterstrichen werden muß,

— 22. November 1984: Dr. Brunet, Epidemiologe der D. G. S., übergibt dem C. C. T. S. einen Bericht über die Risiken der AIDS-Übertragung durch Bluttransfusionen,

— 10. Januar 1985: Dr. Pinon übergibt der D. G. S. die Ergebnisse der ersten Untersuchungen über die Infizierung der Blutspender in Paris. Diese Untersuchung fand im Krankenhaus Cochin statt,

— 16. Januar 1985: „Das Rundschreiben" von Dr. Roux, „das an die Einrichtungen für Bluttransfusionen gerichtet war, die mit dem Schutz gegen AIDS-Übertragung beauftragt waren", fordert auf, dem Inhalt des Rundschreibens von 1983 strengstens Folge zu leisten, erinnert daran, „daß die Unsicherheit sehr groß ist", veröffentlicht einen Auszug aus dem B. E. H., der die Situation von AIDS vom 15. Oktober 1984 wiedergibt und besteht auf der Verantwortung der Einrichtungen für Bluttransfusionen, „sollte sich herausstellen, daß ein AIDS-Fall im Zusammenhang mit Bluttransfusionen stehen sollte: Das Verantwortungsbewußtsein der Einrichtungen, die die empfohlenen Vorbeugungsmaßnahmen nicht anwenden, könnte in Frage gestellt werden."

...

C) Die staatliche Untersuchungsstelle für Gesundheit

Das L. N. S., unter der Leitung von Dr. Netter, wird, ebenso wie das D. G. S., aufgrund seiner Befugnisse Empfänger von exakten und übereinstimmenden Informationen hinsichtlich der Gefahr, der die Bluter aufgrund ihrer Behandlung ausgesetzt sind.

1) Dr. Chippaux, Mitarbeiter von Dr. Netter und Verantwortlicher des Amtes für die Kontrolle von Impfungen und Blutderivaten informiert das C. C. T. S. am 24. März 1983 über AIDS.

2) Dr. Chippaux informiert das D. G. S. über Dr. Netter seit dem 11. Mai 1983 über die Möglichkeit, daß die Inaktivierungsverfahren, die bis zum damaligen Zeitpunkt benutzt wurden, um Impfstoffe gegen Hepatitis B herzustellen, „das Risiko der AIDS-Übertragung durch Blutderivate auf ein Minimum reduzieren könnten."

3) Die Versammlung vom 8. Oktober 1984 über die „biologische Sicherheit von Produkten menschlichen Ursprungs", an der Vertreter des Bluttransfusionswesen, des Institut Pasteur, des D. G. S. und des L. N. S. teilnahmen, ist Anlaß zu einer Überlegung, die zur Inaktivierung von Blutderivaten tendiert.

...

Aus diesen Gründen

mit Beschluß in öffentlicher Sitzung in erster Instanz in Anwesenheit der Parteien, in Abwesenheit von Dr. Garretta und Prof. Roux, die dem Spruch nicht beiwohnen,

Weist das Gericht die Einreden der Nichtzuständigkeit und der Nichtigkeit zurück;

Verweist auf die Verfahren P 88 124 2001/6 und P 92 107 0435/8;

Spricht Michel Garretta von dem Vorwurf der fahrlässigen Tötung frei;

Sieht von der weiteren Strafverfolgung von Robert Netter ab;

Erklärt Michel Garretta und Jean Pierre Allain für schuldig des Betrugs durch Lieferung schlechter Ware, welche eine Gefahr für die menschliche Gesundheit nach sich zog,

Jacques Roux für schuldig der unterlassenen Hilfeleistung gegenüber Gefährdeten, in Art. 2,1 = Art. 1 des Gesetzes vom 01. 08. 1905 — Art. 2,1 des Gesetzes vom 01. 08. 1905 Art. 11—6, 7, 6 Gesetz 01. 08. 1905 — Art. 63 Abs. 1 und 2 des Code Pénal (Strafgesetzbuchs) vorgesehene Straftatbestände;

Verurteilt Garretta, Michel zu einer Haftstrafe von vier Jahren sowie zu einer Geldstrafe von 500 000 Francs, gemäß Art. 465 der Strafprozeßordnung,

Erläßt gegen ihn Haftbefehl gemäß Art. 734—1 der Strafprozeßordnung;

Verurteilt Allain, Jean Pierre zu einer Haftstrafe von vier Jahren mit zwei Jahren Bewährung;

— Verwarnung ist erfolgt in Anwendung von Art. 737 der Strafprozeßordnung;

Verurteilt Roux, Jacques zu einer Haftstrafe von vier Jahren auf Bewährung.

..."

2.3.3 Schweiz

In der Schweiz, dem europäischen Land mit der nach Spanien höchsten kumulativen Zahl gemeldeter AIDS-Kranker pro Einwohner, war man bis Ende 1984 allgemein der Meinung, daß man von der Übertragung von AIDS durch Blut und Blutprodukte verschont bleibe, da das Land über eine weitgehende Selbstversorgung verfügt. Gleichwohl wurden rund 20 % der Präparate für die Hämophilen importiert, was die Infektionen zu einem guten Teil erklärt.

Das schweizerische Departement des Innern setzte am 22. März 1993 eine Arbeitsgruppe aus drei Professoren (Hämatologie, Neurologie, Rechtswissenschaft) mit u. a. folgendem Auftrag ein:

— Die Umstände abzuklären, unter denen eine gewisse Zahl von Patienten im Sommer 1985 und eventuell vor sowie nach diesem Zeitpunkt durch das AIDS-Virus wegen Transfusionen von Blut oder Blutprodukten infiziert wurde,

— zu beurteilen, ob im Falle dieser Infektionen die rechtlichen Bestimmungen oder die Regeln einer effizienten Verwaltungstätigkeit verletzt wurden sowie ob medizinisch-ethisch richtig gehandelt wurde.

Die Arbeitsgruppe „Blut und AIDS" hat ihren Schlußbericht am 31. Januar 1994 vorgelegt. Der Untersuchungsausschuß hat den Bericht als Materialie beigezogen.

Als „rechtswidrig" bezeichnet der Bericht, daß das Zentrallaboratorium (ZLB) des Schweizerischen Roten Kreuzes (SRK) noch lange nach dem 1. Juli 1985 aus nicht getestetem oder nicht inaktiviertem Blut hergestellte Blutprodukte geliefert bzw. bereits abgegebene nicht systematisch zurückgerufen hat. Ebenso hätte man ärztlich-ethisch bereits 1986 ein gesamtschweizerisches Look back organisieren müssen.

An manchen Stellen spiegelt der Bericht die Problematik der personellen Zusammensetzung der Arbeitsgruppe.

„An und für sich" wäre die Posttransfusionshepatitis „schon Grund gewesen, alternativ die Anwendung von virusinaktivierten Präparaten energisch zu fördern". Den bekannten Einwänden der Bluterbehandler wird gestattet, diese richtige Feststellung wieder zu relativieren. Hinzu allerdings kommt der Umstand, daß das Bundesamt für Sozialversicherung (BSV) „Behring HS" erst am 16. März 1986 in die Spezialitätenliste aufgenommen hat und daher dieses Präparat erst ab diesem Zeitpunkt von den Krankenkassen übernommen werden mußte, so daß es vorher für die Patienten kaum erschwinglich war. Gleichwohl hat der Bericht dem BSV „kritisierbares Verhalten" — im ersten Durchgang war das Behring-Präparat als „zu teuer" abgewiesen worden — nicht angelastet. Eine ärztlich-ethisch erstaunliche Bewertung, die den deutschen Bluterärzten die Vorzüge der deutschen Krankenversicherung — aber ebenso ihre volle Therapieverantwortung — verdeutlichen sollte. Hepatitissichere Präparate waren — unter der Voraussetzung richtiger ärztlicher Begründung — in Deutschland immer verordnungsfähig (vgl. SG Düsseldorf, Pharma Recht 1988 S. 153ff.) — auch für Patienten mit Hepatitis B-Vorgeschichte.

Bemerkenswert sind folgende Auszüge aus dem Bericht:

„. . .

Man vermutete schon 1981, daß die Ursache dieser neuen Krankheit ein Virus sein könnte. Den Beweis dafür erbrachte die Arbeitsgruppe von Prof. Montagnier am Pasteur-Institut in Paris allerdings erst 1983 (Barré-Sinoussi et al., Science, 1983, 220:868).

. . .

5.4.1.1 Hepatitis B-Virus

. . .

Eine Ende der 70er Jahre durch das ZLB durchgeführte Studie ergab, daß 97 % der Patienten mit schwerer und 74 % mit leichter Hämophilie A, die im allgemeinen nur mit SRK-Präparaten behandelt worden waren, Antikörper gegen das Hepatitis B-Virus aufweisen (Bütler und Stampfli, Schweiz. med. Wschr. 1979, 109:1449).

. . .

5.4.1.2 Hepatitis C (Non A/Non B)-Virus

. . .

Dieses Virus wurde 1989 kloniert, was die Entwicklung eines diagnostischen Tests ermöglichte, mit dem seit dem 1. August 1990 sämtliche Blutspenden in der Schweiz untersucht werden. Etwa 0,3 % der Schweizer Bevölkerung ist seropositiv für Hepatitis C. Der Verseuchungsgrad ist wesentlich höher bei Homosexuellen (7 %), Hämodialysepatienten (13 %), Drogenabhängigen (36—58 %) und speziell hoch bei Hämophilen (über 90 %) (vgl. Bulletin BAG vom 17. Mai 1993).

5.4.2 Das AIDS-Virus (HIV)

Wie bereits erwähnt, kann auch das HIV durch Blut und Blutprodukte übertragen werden. Wohl ist die Ansteckungsgefahr für Hämophile infolge der Verabreichung von large pool-Konzentraten viel höher als für die Empfänger von einer bis mehreren Blutkonserven. Da jedoch viel mehr nicht-hämophile Individuen Blut erhalten, ist zu erwarten, daß bei diesen eine größere Zahl von Infizierten figuriert, als bei den Hämophilen. Die Häufigkeit von mit HIV-kontaminierten Blutkonserven im Juli 1985 war 0,3‰. Wenn man annimmt, daß in dieser Periode pro Jahr etwa 800 000 Blutkonserven, Plättchenkonzentrate, Erythrozythenkonzentrate, und frisch gefrorenes Plasma transfundiert wurden, und jeder Empfänger im Durchschnitt zwei bis drei Einheiten erhalten hat, so kommt man auf eine errechnete Prävalenz von ungefähr 100 angesteckten Empfängern/Jahr.

. . .

Da es sich dabei zum Teil um schwerkranke Patienten handelte, und da das Intervall zwischen Ansteckung und der Entwicklung des Krankheitsbildes von AIDS bis zehn Jahre dauern kann, lebt ein Großteil dieser Angesteckten heute nicht mehr und ist nicht an AIDS, sondern seropositiv an einer anderen Krankheit verstorben.

. . .

Was die Zahl der in der Schweiz infizierten Hämophilen betrifft, verweisen wir auf die folgende Zusammenstellung der Präsidentin der ärztlichen Kommission der Schweizerischen Hämophilie-Gesellschaft vom November 1991 . . .

Total infizierte Hämophile:	67 auf 300 getestete (22 %)		
Hämophilie A	schwer: 49	mittel: 2	leicht: 2
Hämophilie B	schwer: 7	mittel: 5	leicht: 1

plus 1 Patient mit von Willebrand'scher Krankheit

Siebzehn dieser 67 Hämophilen waren Ende 1991 bereits verstorben, fünf an AIDS erkrankt und 39 wiesen Prä-AIDS-Symptome auf. Zwei mit infizierten Hämophilen zusammenlebende Sexualpartnerinnen waren zu diesem Zeitpunkt HIV-positiv. Gestützt auf die vorliegenden Informationen schien erwiesen, daß je ca. ein Drittel dieser infizierten Hämophilen ausschließlich Produkte der Firma Immuno, des SRK oder von beiden Produzenten erhalten hatte.

. . .

7.1 Welches waren — Mitte der 80er Jahre — der Wissensstand und die Einschätzung der Risiken betreffend die Übertragung von Krankheitserregern durch Bluttransfusionen in der Schweiz und was wurde getan, um dieses Risiko einzuschränken?

. . .

Ein weitgehend ungelöstes Problem zu Beginn der 80er Jahre war die Übertragung der Hepatitis Non A/Non B (Hepatitis C) durch Blut und Blutprodukte,

besonders aber durch Faktor VIII-Konzentrate, in denen sich das bis dahin noch nicht isolierte Virus zu konzentrieren schien. Dies war der Hauptgrund dafür, daß die Firma Behring große Anstrengungen unternahm, um pasteurisierte Faktor VIII-Präparate zu entwickeln. Dies gelang schließlich, führte jedoch zu großen Verlusten an Faktor VIII-Aktivität, was sich demzufolge in stark erhöhten Gestehungskosten niederschlug. Betreffend AIDS war man in der Schweiz in den Jahren 1983 und 1984 noch vielfach der Ansicht, daß diese Krankheit nur männliche Homosexuelle und Drogensüchtige betraf, somit kein allgemeines Problem darstellte. Umso mehr war die Interpellation von Nationalrat Wilhelm vom 6. Juni 1983 für die damalige Zeit eher ungewöhnlich (wenn auch retrospektiv gesehen, gerechtfertigt):

> „Die Verbreitung des sogenannten Erworbenen Immundefektes (AIDS) stellt seit zwei Jahren das Gesundheitswesen in den USA und nun auch in Europa vor ein schwieriges Problem. Diese übertragbare Krankheit — sie hat eine Latenzzeit von einigen Monaten bis zu zwei Jahren — führt in der Regel zum Tode des Patienten (bis heute insgesamt 450 Todesfälle, drei davon in der Schweiz).
>
> Es scheint erwiesen, daß gewisse Bluttransfusionen sowie aus Blut gewonnene Medikamente gegen die Bluterkrankheit für die Entstehung und Übertragung dieser Krankheit eine wesentliche Rolle spielen. Als Blutspender will man daher in den USA und in Frankreich diejenigen Personen ausschließen, die „zur Risikogruppe" gehören: männliche Homosexuelle, Drogenabhängige, Touristen aus den USA, der Karibik und aus Äquatorialafrika, Staatsangehörige aus diesen Regionen sowie ihre Sexualpartner.
>
> Besteht die Absicht, solche Auswahlkriterien auch für Blutspender in der Schweiz einzuführen?
>
> Werden aus den Vereinigten Staaten Blutplasma oder Medikamente gegen die Bluterkrankheit und gegen die virale Hepatitis in der Schweiz eingeführt?
>
> Welche Maßnahmen wurden bis heute ergriffen, um die Verbreitung von AIDS in der Schweiz zu verhindern?"

Auf die Interpellation Wilhelm gab der Bundesrat am 14. September 1983 die folgende Antwort:

> „Die AIDS-Krankheit (erworbener Immundefekt) ist in den USA seit 1981 bekannt geworden. Inzwischen sind dort gegen 2 000 Fälle registriert. Betroffen sind vor allem Homosexuelle (71 %) und Drogensüchtige (17 %). Etwa 20 Fälle sind bekannt bei Hämophilen (Bluterkranken); hier wird eine Übertragung durch ein Blutersatzprodukt angenommen.
>
> In der Schweiz bestehen im Blutspendewesen wesentliche Unterschiede gegenüber anderen Staaten. So erfolgt die Blutspende ausschließlich auf freiwilliger Grundlage; wir kennen keine bezahlten Blutspender: Dadurch entfallen gewisse Risikogruppen aus wirtschaftlich schwächeren Kreisen, die bei uns kaum Blut spenden. Jeder Blutspender in der Schweiz wird über Krankheitssymptome befragt, so daß bereits auf diese Weise eine Spenderselektion vorgenommen wird. Die Homosexuellen-Vereinigungen der Schweiz wurden darauf aufmerksam gemacht, daß sich die Homosexuellen bis auf weiteres nicht mehr zum Blutspenden melden sollen. Ebenso wurden sie über das Krankheitsbild und mögliche prophylaktische Maßnahmen orientiert.
>
> Die Schweiz ist auf dem Gebiet der Behandlung der Hämophilen mit Blutersatzprodukten nicht auf Importe aus anderen Staaten angewiesen. Nur in wenigen Einzelfällen muß ein ausländisches Produkt angewendet werden. Die verantwortlichen Ärzte, welche hämophile Patienten behandeln, sind über das Risiko einer AIDS-Übertragung bei Hämophilen gut orientiert worden.
>
> Für andere Blutprodukte und Blutpräparate besteht nach heutigen Kenntnissen kaum ein Risiko. ..."

...

So ist es denn verständlich, daß eine ad hoc vom BAG einberufene Expertengruppe, der namhafte Schweizer Spezialisten in Infektionskrankheiten angehörten, zu folgenden Schlüssen kam, die in einem Pressekommuniqué vom 11. August 1983 ihren Niederschlag fanden:

„Die Expertengruppe ist der Überzeugung, daß:

— AIDS für die breite Bevölkerung keine Gefahr darstellt;

— die Verwendung von Bluttransfusionen und Blutpräparaten, auch für Patienten mit einer Bluterkrankheit (Hämophilie), praktisch kein Risiko beinhaltet, vor allem weil sich unser Land mit Blut und Blutprodukten selbst versorgen kann."

Neun Monate später war man nicht mehr so zuversichtlich.

...

7.2 Wie haben die Instanzen unseres Gesundheitswesens, der Blutspendesektor sowie andere Aktoren auf die Übertragbarkeit von AIDS durch Blut und Blutprodukte reagiert?

7.2.1. Organe des schweizerischen Blutspendewesens

1983 wurde zunächst in den Vereinigten Staaten vermutet und anschließend wurde klar, daß durch Bluttransfusionen — im besonderen bei den oft Blutprodukte aus multiplen Spenden erhaltenden Hämophilen — nebst Hepatitis auch AIDS übertragen wurde. Da damals noch kein Test zum Nachweis der Infektiosität der Spenden oder der Produkte zur Verfügung stand, drängten sich folgende Maßnahmen auf:

1. Die Gerinnungsprodukte aus möglichst wenigen Spenden (small pool) herstellen, womit die statistische Wahrscheinlichkeit einer Infektion geringer ist. Dies war seit jeher schon im Hinblick auf die Hepatitis die Politik des ZLB gewesen und wurde durch das Auftauchen von AIDS noch bestärkt. Immerhin machten 1984 die small pool-Präparate

ca. 75 %, also den größeren Anteil solcher Gerinnungspräparate aus (Ziffer 5.3.3.2).

2. Als Ausgangsmaterial Plasma meiden, welches aus Ländern mit einer bekannten relativ hohen AIDS-Frequenz stammt bzw. aus Ländern, in welchen das Bezahlen der Spenden Randgruppen (z. B. Gefangene und Drogensüchtige mit großem Geldbedarf und bekanntlich hoher AIDS-Häufigkeit) anzieht. Auch dies wurde vom ZLB befolgt (Ziffer 7.3.2).

3. Die potentiellen HIV-Träger vom Spenden fernhalten. Dies wurde dadurch angestrebt, daß bereits am 5. November 1984 ein erstes AIDS-Informationsblatt für die Blutspendezentren freigegeben wurde. Schon früher wurden auf einem Frageblatt, welches den Spendern abgegeben wurde, zum teil neue Fragen aufgeführt, welche zum Erfassen, u. a. von AIDS, geeignet sein konnten (Gewichtsverlust, Fieber, Sucht, Krankheitsgefühl, Lymphdrüsenschwellung, Kontakte mit Infektionskrankheiten und ausdrücklich auch die Frage nach eigener Erkrankung mit AIDS oder Kontakten mit AIDS-Patienten). Da die wahrheitsgemäße Beantwortung dieser Fragen aber im Ermessen des Spenders lag, konnte dieser Fragebogen naturgemäß keine Garantie darstellen, daß kein Gefährdeter spendete. Dies galt besonders dort, wo sozialer Druck einen Verzicht auf das Blutspenden erschwerte. Dies war z. B. in Rekrutenschulen der Fall. Spenden aus Gefängnissen haben das ZLB bzw. die dem Verband angeschlossenen Zentren nie abgenommen (wohl aber das Schweiz. Serum- & Impfinstitut in Bern).

. . .

Die Einführung des Testes wurde im ZLB ab 1. Juli und in den anderen, den SRK angeschlossenen Spendezentren der Schweiz erst ab 1. November 1985 für obligatorisch erklärt. In den großen Zentren jedoch begann das Testen schon früher (z. B. Zürich und Lausanne ab Frühsommer 1985) (s. Ziffer 7.3.2).

. . .

Die Vorschrift, Produkte nur noch aus getestetem oder vireninaktiviertem Blut herzustellen, trat gemäß Bundesratsverordnung vom 9. April 1986 am 1. Mai 1986 in Kraft. Aus einem Schreiben von Prof. Morell vom 30. Juni 1993 an die Arbeitsgruppe sowie aus anderen Informationsquellen ergibt sich folgendes:

— Am 16. August 1985 wurde zum letzten Mal mit der Herstellung von small pool-Gerinnungspräparaten begonnen, welche aus nicht HIV-getesteten Einzelspenden stammten. Dieses Präparat wurde von der Qualitätskontrolle am 28. Oktober 1985 freigegeben. Andere Chargen, die sich zu jenem Zeitpunkt bereits in der Produktion befanden, wurden noch fertiggestellt.

. . .

— Die beiden letzten freigegebenen Chargen von Faktor VIII-large pool-Konzentraten, welche aus nicht anti-HIV-getestetem Blut hergestellt worden waren, wurden am 3. und 9. Mai 1985 in die Produktion genommen, am 12. September 1985 von der Qualitätskontrolle akzeptiert und dann erst am 21. und 22. Januar 1986 ins Lager gegeben. Faktor VIII-Konzentrat aus nicht getestetem Blut wurde also bis Ende April 1986 abgegeben.

. . .

— . . . Erst anfangs Mai 1986 wurden sämtliche Lagerbestände an Präparaten, die aus nicht-getestetem und nicht-virusinaktiviertem Material hergestellt waren, gesperrt.

— Da kein systematischer Rückruf durch das ZLB stattfand, bestand die Gefahr, daß vor Ende April 1986 ausgelieferte Gerinnungspräparate weiter während Monaten in (Spital-) Apotheken lagerten und abgegeben wurden, bzw. bei Hämophilen privat als Vorrat dienten.

. . .

Das ZLB gab sich seit Bekanntwerden der ersten AIDS-Fälle im Ausland und insbesondere in den USA zu Beginn der 80er Jahre — wie viele andere Instanzen in der Schweiz — der Illusion hin, daß diese Erkrankung in der zum Teil ländlichen und konservativen schweizerischen Bevölkerung wohl selten sei. Tatsächlich wurde bei Hämophilen der erste klinische AIDS-Fall in der Schweiz erst im Juli 1985 festgestellt. Der Fall wurde von Frau Dr. Meili am 30. Juni 1986 schriftlich dem BAG mitgeteilt. Bei dieser zunächst epidemiologisch verständlichen Beurteilung der Lage waren daher der Verzicht auf ausländische Plasmalieferungen und eine Akzentsetzung auf die small pool-Präparate angemessen (Ziffer 5.4.3)

Erschüttert wurde die Ansicht, daß HIV-positive Spender in der Schweiz nur sehr selten seien, durch die erste Testung von Schweizer Erythrozyten-Konzentraten, die vom ZLB aufgrund langjähriger Kooperation in das New York Blood Center exportiert worden waren. Erstmals am 17. April 1985 wurde in einer Aktennotiz des ZLB im Rahmen des Protokolles der Geschäftsleitungssitzung festgehalten, daß 43 von 3 375 (= 1,3 %) Erythrozyten-Konzentraten (die je von einem Spender stammen) initial HIV-reaktiv waren.

. . .

7.2.2 Das Bundesamt für Gesundheitswesen (BAG)

Durch den im Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Nr. 48 vom 10. Dezember 1982 erschienenen Hinweis auf eine mögliche AIDS-Übertragung auf einen Hämophilen — aber auch andere Blutempfänger — durch Bluttransfusion war auch das BAG auf diese Gefahr aufmerksam gemacht worden. In seinem Bulletin Nr. 14 und 15 vom 14. bzw. 21. April 1983 wurden auch die interessierten Kreise darauf aufmerksam gemacht. Empfohlen wurde das „gleiche Verhalten wie bei Hepatitis B". Am 24. Mai 1983 wurde ein Fragebogen an die Kantonsärzte zur Erfassung von AIDS-Fällen verschickt. Das BAG lud im Mai 1983 den Blutspendedienst des SRK sowie andere an der Herstellung von Blutprodukten interessierte Instanzen zu einer Sitzung betreffend „Blutprodukte und die Übertragung von AIDS — Maßnahmen in der Schweiz" auf den 21. Juni 1983 ein. Aus dem Protokoll jener Sitzung, an welcher auch zwei Vertreter

des ZLB, die IKS sowie das Serum- & Impfinstitut in Bern teilnahmen, ergab sich u. a. die Empfehlung:

— Alle Faktor VIII- und IX-Produkte seien bei der IKS zu registrieren,

— die Anmeldebögen für Blutspender seien auszubauen und im besonderen seien darin AIDS-verdächtige Symptome zu erfassen,

— Homosexuelle seien vom Blutspenden abzuhalten,

— es sei eine Kontrolle von eingeführten Blutprodukten durchzuführen.

Bis 1983 waren auch in der Schweiz insgesamt 16 manifeste AIDS-Fälle gemeldet worden, die praktisch alle einer Risikogruppe angehörten.

Am 23. Juni 1983 erfolgte durch den Europarat eine Empfehlung an die Regierungen der Mitgliedländer, daß Blutspender, die einer Risikogruppe angehörten, auf Blutspenden verzichten sollten (Ziffer 5.4.3). Für die Schweiz erachtete das BAG in einem Schreiben zur AIDS-Situation an die Kantonsärzte vom 13. Juli 1983 ein Risiko für Hämophile als gering, da die Blutprodukte „von einheimischem Blut hergestellt werden". In einer Expertensitzung vom 11. August 1983 wird der gleiche Standpunkt vertreten und in einem Pressekommuniqué mitgeteilt.

Auf der WHO-Tagung in Dänemark vom 19./20. Oktober 1983 über AIDS in Europa wurde wiederum u. a. über einige wenige Hämophile mit AIDS berichtet (in den USA waren es inzwischen 23). Ein Merkblatt in den Spendezentren wurde empfohlen.

Am 17. November 1983 schrieb das BAG an das ZLB, aber auch an andere für Blutspendezentren Verantwortliche sowie an die Hämophilie-Gesellschaft und an Homosexuellen-Arbeitsgruppen und wies auf die 1 bis 2 % Hämophilen unter den AIDS-Kranken hin. Es wurde darin auch der Verzicht auf Blutspenden durch Homosexuelle befürwortet. Zugleich wurde auf den 9. Dezember 1983 zu einer Sitzung eingeladen. In einer am 15. Dezember 1983 an alle Teilnehmer jener Sitzung verschickten Mitteilung wird gesagt, daß „aber auch bei Schweizer Produkten selbstverständlich nicht garantiert werden kann, daß keine Infektion übertragen wird". Trotz des weiterhin als „äußerst gering" bezeichneten Risikos wurde erneut ein Merkblatt empfohlen. Dieses sollte von den Blutspendediensten bis Ende Februar 1984 entworfen werden. Der dritte Entwurf ging am 25. Mai 1984 in die Vernehmlassung und wurde dann am 5. November 1984 freigegeben und an die dem Verband angeschlossenen Spendezentren und andere Organisationen abgegeben. Es enthielt u. a die Empfehlung an männliche Homosexuelle mit häufigem Partnerwechsel, an i. v. Drogensüchtige, an Einwanderer aus Zentralafrika und Haiti sowie an Sexualpartner dieser drei Gruppen, vom Spenden abzusehen. Die Zeitspanne von der Empfehlung des Europarates bis zur Einführung des Merkblattes in der Schweiz betrug also 18 Monate, und von der Empfehlung der schweizerischen Expertengruppe an immer noch elf Monate.

...

7.2.3 Die Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft

Die nachfolgenden Aussagen stützen sich im wesentlichen auf den 38-seitigen Bericht „Die Problematik der HIV-kontaminierten Gerinnungspräparate in der Schweiz", der im Januar 1993 von Frau Dr. Meili, der Präsidentin der ärztlichen Kommission (äK) erstellt wurde.

Die Gefahr der Übertragung von AIDS durch Gerinnungspräparate wurde erstmals in der äK am 27. Januar 1983 diskutiert. In der Sitzung der äK vom 26. Mai 1983 wurden neue Richtlinien für den Gebrauch von Gerinnungspräparaten aufgestellt:

a) Präparate, die (z. T.) aus USA-Plasma hergestellt und noch nicht vireninaktiviert sind, meiden,

b) small pool-Präparate bevorzugen,

c) für die Behandlung leichter Fälle, DDAVP, Antifibrinolytika und lokale blutstillende Maßnahmen anwenden,

d) die pasteurisierten Behring-Produkte für Hämophile verwenden, die noch keine Hepatitis B durchgemacht haben und nicht gegen Hepatitis B geimpft wurden, sowie für Patienten mit leichter Hämophilie,

e) Direktbezieher von Gerinnungspräparaten (Hämophile, die beim ZLB bestellen) nur dann beliefern, wenn sie ein ärztliches Rezept haben, dessen Gültigkeit auf ein Jahr limitiert ist.

An der Vorstandssitzung der Schweizerischen Hämophilie-Gesellschaft (SHG) vom 20. August 1983 wurde die Frage der Risikogruppen diskutiert. Es wurde beschlossen, mit der Bitte ans ZLB zu gelangen, Schritte zu unternehmen, um männliche Homosexuelle vom Blutspenden auszuschließen. Im Herbstbulletin der SHG, das an alle Mitglieder verschickt wird, wurde eine Orientierung über AIDS gegeben und mitgeteilt, daß in den USA AIDS nur bei Hämophilen beobachtet wurde, die mit hochgepoolten Präparaten behandelt wurden. Demzufolge wird die Empfehlung abgegeben, wenn immer möglich nur Kryopräzipitate zur Behandlung der Hämophilie A zu verwenden.

In der Sitzung der äK am 1. November 1983 wurde das ZLB aufgefordert, kein Kryopräzipitat aus Militärspenden mehr herzustellen (dieser Forderung wurde erst 1987 nachgekommen) und ein Virusinaktivierungsverfahren für Gerinnungspräparate zu entwickeln. Auf der Sitzung vom 20. März 1984 berichtete der damalige Direktor des ZLB, Prof. Hässig, daß das ZLB ein Konsignationslager für das Behring-Präparat anlegen werde. Die Kommission stellte neue Richtlinien auf: Kryopräzipitate können weiterhin verwendet werden, im Falle der Anwendung von Konzentraten sollte auf das Behring-Präparat umgestellt werden (das allerdings, trotz zahlreicher Briefe an das BSV, noch nicht in die Spezialitätenliste aufgenommen worden war).

Im Frühlingsbulletin 1984 der SHG wurde bekannt gegeben, daß das Behring-Präparat nun beim ZLB bezogen werden könnte. Es wurde darauf hingewiesen, Präparate, für deren Herstellung USA-Plasma verwendet wurde, zu meiden und Schweizer Präpa-

rate zu bevorzugen, v. a. small pool-Kryopräzipitate. Bei Unverträglichkeiten sollte auf das Behring-Präparat ausgewichen werden.

...

7.2.4 Die Registrierungsbehörden

Wie haben sich die IKS (Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel) und das BSV (Bundesamt für Sozialversicherung) in bezug auf die virusinaktivierten, kommerziellen Faktor VIII-Präparate verhalten?

Am 19. Februar 1982 reichte die Firma Hoechst-Behring Registrierungsunterlagen für ihr pasteurisiertes Faktor VIII-Präparat HS (HS: Hepatitissicher) an das BAG ein. (Beim BAG waren zu jener Zeit bereits die Präparate Albumin und Gammaglobulin des ZLB registriert). Diese Unterlagen wurden retourniert mit der Anweisung, sich an die IKS zu wenden. In der Folge nahm Hoechst-Behring Kontakte auf mit dem ZLB betreffend eines Konsignationslagers von Faktor VIII HS und Auslieferung dieses Produktes an Hämophile, Hämophiliezentren und Apotheker durch das ZLB. Erst ein gutes Jahr später, am 22. Juni 1983, entschloß sich die Firma Hoechst-Behring, die Registrierungsunterlagen an die IKS zu senden.

Die IKS reagierte sehr rasch. Nach Telefonaten an Experten lag ein kurzer befürwortender Expertenbericht schon am 22. Juli 1983 vor, und am gleichen Tag teilte die IKS der Firma mit: „Wir erachten eine sehr rasche Registrierung des obengenannten Präparates aus medizinischer Sicht als vordringlich (...)" Die Firma wurde gebeten, mehrere Fragen betreffend Herkunft des zur Herstellung von Faktor VIII HS benutzten Plasmas zu beantworten. Die Antwort erfolgte am 11. August 1983, und schon am 18. August 1983 stellte die IKS eine Voranzeige betreffend Registrierung aus (ein Dokument, das besagt, daß die IKS im Prinzip mit der Registrierung einverstanden ist). Die Firma wurde gebeten, der IKS Muster der Pakkungen, Etiketten und der Packungsprospekte zuzusenden. Um die analytische Prüfung des Präparates zu unternehmen, schrieb der Chef der Analytik der IKS am 7. September 1983 an die Firma, daß er Muster des Präparates benötige. Er verlangte auch die vollständigen Spenderlisten für mindestens drei verschiedene Chargen des Präparates mit allen üblichen Angaben über die Spender der sämtlichen Testergebnisse für jede Einzelspende. Die Firma beantwortete diese Anforderungen am 10. November 1983 nur teilweise. Am 2. Februar 1984 mahnte der Chef der Analytik die Firma Hoechst-Behring, die noch fehlenden Unterlagen einzusenden. Dies geschah am 27. April 1984 und am 7. Mai 1984. Am 14. Mai 1984 verlangte die IKS von der Firma, die Angaben betreffend Sicherheit auf Viren im Beipackzettel zu belegen oder zu streichen. Am 12. Juni 1984 legt die Firma die von der IKS noch als fehlend beanstandeten Dokumente vor, und eine Woche später, am 19. Juni 1984, stellte die IKS die Registrierungsurkunde aus. Es brauchte also genau ein Jahr, um diese dringliche Registrierung unter Dach zu bringen.

...

Die österreichische Firma Immuno AG hatte sich seit den 70er Jahren auf die Reinigung von Plasmaproteinen spezialisiert. Bei der IKS wurde erstmals ein large pool Faktor VIII-Konzentrat am 18. Januar 1978 registriert (IKS-Nr. 40181). Dieses Präparat, Kryobulin genannt, wurde am 15. März 1980 in die SL mit der Limitation „Bei Unverträglichkeit von AHF-Konzentrat SRK" aufgenommen. Am 12. Dezember 1984 meldete Immuno ein neues virusinaktiviertes Präparat, Faktor VIII-Konzentrat TIM 3 (Thermo-Inaktivierungs-Methode 3), bei der IKS zur Registrierung an. Dieses wurde trocken, bei 60° C während zehn Stunden erhitzt. Im Verlaufe des Jahres 1984 hatten die Hämophilie-Behandlungszentren in Zürich und Bern dieses Konzentrat bei Hämophilen getestet. Da bekannt war, daß die Erreger der Hepatitis B und Non A/Non B eine gewisse Resistenz gegenüber der Hitzebehandlung aufweisen, arbeitete Immuno an verbesserten Vireninaktivierungsverfahren und meldete auch Monate später, am 21. August 1985, ein verbessertes Präparat, S-TIM 2 (S=Steam), zur Registrierung an. Dieses Faktor VIII-Konzentrat wurde während einer Stunde bei 60° C mit Dampf behandelt; in Modellversuchen zeigte sich dabei, daß beigefügte Testviren in einem größeren Ausmaße inaktiviert wurden, als beim Präparat TIM 3. Seit Februar 1985 wurde dieses Präparat anscheinend den daran interessierten Hämophilie-Behandlungszentren unentgeltlich zur Verfügung gestellt und gleichzeitig wurden noch vorhandene Lagerbestände von altem TIM 3 gegen S-TIM 2 ausgetauscht. In der kritischen Zeit 1985 liefen nun also zwei Registrierungsverfahren im Tandem.

...

7.3. Wertung des Geschehenen

Die nachfolgenden Ausführungen sollen die u. a. in Ziffer 7.2 dargelegten Fakten werten. Die Wertung soll geschehen in bezug auf die ärztlichen, rechtlichen und ethischen Aspekte. Es geht vor allem um die Fragen:

- Wurde von den betroffenen Instanzen richtig gehandelt?
- Wurde rechtzeitig gehandelt?
- Oder wurden — nach Maßgabe üblicher und allgemein anerkannter ärztlicher, rechtlicher und ethischer Maßstäbe — Fehler begangen?

Dabei soll den nur allmählichen Entwicklungen des Wissens in den kritischen Jahren zwischen 1982 und 1986 gebührend Rechnung getragen werden.

7.3.1 Das Bundesamt für Gesundheitswesen

Schon Ende 1982 wurde ein Hinweis veröffentlicht, der auf eine mögliche Übertragung von AIDS auf Hämophile und andere Blutempfänger durch Bluttransfusionen deutete. Das BAG verbreitete diese Kenntnis in seinem Bulletin im April 1983. Es empfahl das gleiche Verhalten wie bei Hepatitis. Diese Empfehlung und die Raschheit des Vorgehens waren dem damaligen Stand der Kenntnisse über das AIDS angemessen. Darüber hinaus lud das BAG — gerade im Hinblick auf die Berichte über eine mögliche Übertragung durch Blutprodukte — schon im Mai 1983 den Blutspendedienst des SRK und andere interessierte Kreise zu einer Sitzung am 21. Juni 1983 ein.

Auch hier handelte das BAG — unter Berücksichtigung der Strukturen unseres Gesundheitswesens — zeitgerecht und angemessen.

An der erwähnten Sitzung wurden eine Reihe von Maßnahmen empfohlen (Ziffer 7.2.2), die aus damaliger Sicht als sinnvoll und genügend zu bezeichnen sind. Man war bestrebt, die Risikogruppe der homosexuellen Männer ebenso wie krankheitsverdächtige Individuen vom Spenden abzuhalten und aus dem Ausland eingeführte Blutprodukte zu kontrollieren. Dies deckte sich zum Teil mit zur gleichen Zeit ausgesprochenen Empfehlungen des Europarates.

...

Die Durchführung der erwähnten Maßnahmen wies allerdings eine Reihe von Mängel auf. So benötigte die Zurverfügungstellung eines Merkblattes für die Spender (welches Risikogruppen fernhalten sollte) von der Empfehlung des BAG bis zur Auslieferung an die Blutspendezentren ganze elf Monate (s. Ziffer 7.2.2). Der Zeitbedarf für die konkrete Einführung einer wichtigen Maßnahme zur Erhöhung der Sicherheit im Blutspendedienst war also schließlich viel zu hoch.

Die Einführung des — in den USA ausgearbeiteten — AIDS-Testes in unserem Land erfolgte etwa zu gleicher Zeit wie in den anderen Industrieländern.

...

Berücksichtigt man die in den einzelnen dezentralisierten Blutentnahmestellen notwendigen Instruktionen, Mittelbeschaffung, Schaffung von Laborplätzen, Schulung des technischen Personals, Beschaffung von Testkits sowie die zersplitterte Organisationsform des schweizerischen Gesundheitswesens, so scheinen die vom Sommer bis zum 1. November 1985 verstrichenen vier Monate eine vertretbare Zeitspanne für die allgemeine Einführung des Testes darzustellen.

...

7.3.2 Der Blutspendedienst des Schweizerischen Roten Kreuzes

Die Ansicht — beim Fehlen eines Testes —, daß die AIDS-Prävalenz in unserem Land — und somit auch beim Spender — sehr niedrig sein müsse, erklärte anfänglich durchaus einen gewissen Optimismus. Dies galt besonders für die aus nur wenigen Spenden gewonnenen small pool-Produkte. Dies umso mehr, als die Unentgeltlichkeit des Blutspendens gewisse Gruppen mit großem Geldbedarf — z. B. Drogensüchtige — nicht zum Spenden animierte. Auch die psychologische Auswirkung des Gruppendruckes wurde zu jener Zeit unterschätzt. Die Beschränkung auf schweizerische Spenden unter Ausschluß ausländischer Quellen, in welchen eine höhere AIDS-Frequenz zu jenem Zeitpunkt angenommen wurde, entsprach der gleichen Logik. Somit waren die obenstehenden und unter Ziffer 7.2.1 detailliert aufgeführten Maßnahmen des ZLB des SRK als angemessen zu betrachten.

Die Frage von virusinaktivierten Gerinnungspräparaten muß etwas ausführlicher diskutiert werden. Das ZLB bot erst im Sommer 1986 solche eigenen Präparate an. Grundsätzlich war deren Wünschbarkeit auch vom ZLB nicht bestritten.

...

Hinzu kam, daß das ZLB sich insofern nicht vollständig ablehnend bzw. monopolisierend verhielt, als es 1983 das in Deutschland zugelassene Faktor VIII-Präparat der Firma Behring selbst ans Lager nahm und auch lieferte.

...

Über die ausgelieferten Mengen, über Ermutigung der Kunden für den Konsum der Konkurrenzpräparate Behring, über die tatsächlichen Bemühungen, stets genügende Mengen dieses Präparates zur Verfügung zu haben, kann man zweifeln. Dies wiegt so lange weniger schwer, als man noch etwa bis Mitte 1984 von der Sicherheit der eigenen Gerinnungsprodukte in guten Treuen überzeugt sein konnte.

Diese Sicherheit, in der man sich in den Jahren 1982 bis 1984 wiegte, hätte „an und für sich" schon sehr früh erschüttert werden müssen. Man wußte schon vor 1982, daß andere Viruserkrankungen, wie z. B. die Hepatitis B bzw. Non A und Non B, auch bei den Hämophilen unseres Landes mit einer Frequenz von 45 % die Gefahr der transfusionsbedingten Übertragung von Viruskrankheiten auch durch small pool-Präparate bestätigte. Da manche Hepatitis-Infektion zu Siechtum führte, wäre dies schon Grund gewesen, alternativ die Anwendung von virusinaktivierten Präparaten energisch zu fördern. Dies geschah durch das ZLB nicht in einem überzeugenden Maße. Spätestens als das BAG aber im September 1984 veröffentlichte, daß unter elf europäischen Ländern die Schweiz mit 4,4 Fällen auf eine Million Einwohner nach Dänemark in Europa die zweitgrößte AIDS-Prävalenz aufwies, mußte der Glaube, wegen unserer Traditionen und Bevölkerungsstruktur besonders sicher zu sein, erschüttert werden.

...

Ab 1. Juli 1985 war also das ZLB im Stande, nur noch HIV-getestetes Blut zu verarbeiten. Was Gerinnungsprodukte betrifft, lag zwischen der Entnahme des Blutes beim Spender bis zur Auslieferung des Produktes an den Konsumenten ein industrieller Produktionsgang von ca. vier Monaten und eine Lagerhaltung von ca. fünf Monaten. Hinzu kam, daß eine ausdrückliche Verpflichtung, nur noch getestetes Blut zu verwenden, erst mit dem Inkrafttreten der Bundesratsverordnung am 1. Mai 1986 bestand. Was geschah in diesen kritischen neun Monaten zwischen dem 1. Juli 1985 und dem 30. April 1986? Aus den Ausführungen unter Ziffer 7.2.1 ergibt sich folgendes: auch nach dem 1. Juli 1985 hat das ZLB in Produktion befindliche Chargen aus nicht getesteten Spenden verarbeitet, ja am 16. August 1985 (zum letzten Mal) sogar eine neue solche Charge in die Produktion gegeben. Erst am 17. Dezember 1985 wurden die ersten lückenlos aus getestetem Blut hergestellten Chargen von AHF-small pool-Kryopräzipitaten ans Lager genommen. Bis zum 19. Dezember 1985 wurden noch Flaschen abgegeben, die aus zum Teil nicht anti-HIV getestetem Blut hergestellt waren. Von dem Faktor VIII large pool wurden zwar am 3. und 9. Mai 1985 die

letzten Chargen aus nicht anti-HIV getestetem Blut in die Produktion genommen. Sie wurden aber trotzdem nach dem 1. Juli 1985 (Datum der Einführung des obligatorischen Screenings) weiter verarbeitet, und erst im Januar 1986 ans Lager gegeben. Faktor VIII-Konzentrate aus nicht getestetem Blut wurden bis Ende April 1986 an den Konsumenten abgegeben. Da sie gekühlt zwei Jahre haltbar sind, mußte auch nach diesem Datum mit lokalen Vorräten gerechnet werden. Ein Rückruf fand dennoch nicht statt, sondern lediglich im Februar 1986 eine Austauschofferte an die Apotheker.

Dieses Verhalten wurde vom ZLB damit begründet, daß eine zusätzliche Sperrung aller aus nicht getestetem Blut hergestellten Produkte eine akute Mangelsituation verursacht und damit — besonders auch bei Hämophilen — zu schweren Gesundheitsschäden geführt hätte.

...

Dennoch ist die Arbeitsgruppe der Ansicht, daß das Verhalten des ZLB aus ärztlich-ethischer Sicht nicht richtig war. Die Verantwortlichen des ZLB kannten bereits im Spätsommer 1985 erwiesenermaßen — und wohl besser als die meisten anderen Ärzte im Land —, wie gravierend die Krankheit AIDS war, wie überraschend groß der Durchseuchungsgrad unserer Spenderpopulation war, daß einige Hämophile die angeblich nur ZLB-Präparate erhalten hatten, schon seropositiv geworden waren (Brief von Frau Dr. Meili vom 19. Januar 1994 an die Arbeitsgruppe). Erwähnt sei bei dieser Gelegenheit, auch die Bestimmung von Art. 41 des Obligationsrechts, die den Produzenten verpflichtet, keine (gesundheits-) gefährlichen Produkte in den Verkehr zu setzen, ohne die notwendigen Maßnahmen zu ergreifen, welche das Eintreten des Schadens verhindern oder zumindest den Benützer auf die Gefahr aufmerksam machen (Ziffer 7.4.1).

...

7.3.3 Die Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft

Die äK und der Vorstand der SHG erkannten schon seit 1983 die Gefahr der Übertragung von HIV mit Gerinnungspräparaten und stellten im Laufe der nächsten zwei Jahre immer dringendere Forderungen an das ZLB, um das Risiko von HIV auf ein Minimum zu reduzieren. Diesen Forderungen wurde aber nur teilweise Rechnung getragen, wahrscheinlich auch deswegen, weil die Experten für Infektionskrankheiten in der Schweiz die Gefahr von AIDS in diesen Jahren stark unterschätzten. Wie dem auch sei, kann festgestellt werden, daß die SHG in der interessierenden Zeitspanne mit Klarsicht und Nachdruck die Interessen ihrer Mitglieder und damit auch jene anderer Transfundierter vertreten hat.

7.3.4 Die Registrierungsbehörden

Eine vom BAG schon Mitte 1983 empfohlene Maßnahme wurde nicht durchgeführt, nämlich die Registrierung aller Gerinnungsprodukte bei der IKS. Dies rührte daher, daß Unklarheit darüber bestand, ob diese Produkte als Medikament (Zuständigkeit der IKS) oder als biologische Produkte (Zuständigkeit des BAG) zu betrachten seien. Das ZLB bemühte sich auch nicht sonderlich um eine Registrierung. Seine Produkte waren schon seit Jahren in die Spezialitätenliste (SL) durch das BSV aufgenommen worden, obwohl nach den geltenden Vorschriften hierfür eine Registrierung bei der IKS vorgeschrieben ist. Das BSV betrachtete gewissermaßen das ZLB als eine offizielle Instanz. Für diesen Mangel ist die Tatsache verantwortlich, daß die Prozedur mit unklarer Abgrenzung der Zuständigkeiten zunächst auf zwei Annahmeinstanzen verteilt ist (eine eidg. und eine interkantonale) und die Zulassung zur Aufnahme in die SL wiederum von einer dritten (eidgenössischen) Instanz abhängig ist.

...

Obwohl die Arbeitsgruppe keine groben Pflichtverletzungen, Unterlassungen oder fachlichen Fehler feststellen konnte, ist es jedoch sicher, daß die jetzt noch gültigen Prozeduren mit gestaffelter Zuständigkeit der interkantonalen Kontrollstelle und des eidgenössischen Bundesamtes für Sozialversicherung schwerfällig und zeitraubend sind, und Doppelspurigkeit gewisser Schritte enthalten. Dies hat zur Folge, daß gewisse strukturbedingte Sektorisierungen von Kompetenzen bei ungenügender Querverbindung zu anderen involvierten Institutionen (eidg. BSV — „private" ZLB des SRK — eidg. BAG — interkantonale IKS) einer autistischen Betrachtungsweise eines Einzelaspektes (z. B. die Kosten eines Produktes) Vorschub leisten.

7.3.5 Die Kantone

Auch den Kantonen wären in dieser kritischen Periode Aufgaben zugefallen. Sie hätten die Befolgung der Anordnungen von BAG und Blutspendedienst in den ihrer Hoheit unterstehenden Zentren kontrollieren müssen. Dies gilt im besonderen für die nicht dem Verband der Blutspendezentren angeschlossenen. Sie hätten zudem die Einhaltung der Bundesratsverordnung vom 9. April 1986 überwachen müssen. Im weiteren wäre ihnen auch schon vorher die Aufgabe zugefallen (Aufgabe, die ja nicht ausdrücklich dem Bund übertragen war und somit den Kantonen verblieb), die Blutspendezentren und Produktionsstätten zu überwachen. Die Arbeitsgruppe stellt fest, daß die Kantone diese Aufgabe nicht befriedigend erfüllt haben.

7.3.6 Weitere Bemerkungen (vireninaktivierte Präparate)

Warum wurden in der Schweiz nicht früher bzw. nicht mehr vireninaktivierte Produkte angewendet? Wie an anderer Stelle aufgeführt, war seit 1981 ein Faktor VIII-Konzentrat der Firma Behring in Deutschland erhältlich. In der Schweiz wurde es erst 1987 in die SL aufgenommen (Ziffer 7.4.3). Damit war es vorher nicht krankenkassenpflichtig und deshalb für den Konsumenten kaum erschwinglich. Zwar wurde es vom ZLB als Konsignation geführt, jedoch wurde der Verkauf nicht aktiv gefördert. Die Zurückhaltung des ZLB, ein eigenes hitzeinaktiviertes Präparat herzustellen, war begreiflich: Unsicherheit betreffend die beste Inaktivierungsmethode; viel größerer Bedarf an Ausgangsmaterial wegen der kleinen Ausbeute und damit Schaffung von Lieferungsengpässen; Befürchtung, daß die Erhitzung zur Denaturierung von Proteinen führe, welche Unver-

träglichkeitsreaktionen beim Empfänger verursachen könnte; Erwartung eines baldigen gentechnologischen Durchbruchs in der Herstellung von Gerinnungsfaktoren.

Hinzu kam von seiten verschreibender Ärzte und der Hämophilen selber die durch langjährige Gewohnheit geschaffene Tendenz, die in ihren Augen bewährten Produkte des SRK anzuwenden. Aus all diesen Gründen ist es verständlich, daß das SRK — wie übrigens auch die Blutspendedienste der umliegenden Länder und der USA — bis anfangs 1985 auf eine Forcierung der durch Hitze inaktivierten Produkte verzichtete.

...

8.1 Epidemiologische Betrachtungen

Ganz allgemein kann man retrospektiv feststellen, daß die AIDS-Rate in fast allen Ländern Europas um ca. zwei bis drei Jahre derjenigen der Vereinigten Staaten nachhinkt.

...

Die Anzahl von HIV-positiven und an AIDS erkrankten Hämophilen ist auf der Tabelle 3 dargestellt. Parallel zur hohen Befallsrate der Bevölkerung ist die kumulierte Rate der HIV-positiven Hämophilen in den USA am höchsten. Zwei Fakten sind dafür ausschlaggebend: die Verseuchung mit dem HIV war in diesem Land schon vor der Einführung des HIV-Tests sehr groß, und Hämophile in den USA benutzen hauptsächlich large pool-Präparate, die zum Teil von Spendern stammten, die bezahlt wurden. Das Screening von Spenden wurde dort im März 1985 obligatorisch eingeführt. Mehrere Firmen, die Gerinnungspräparate herstellen, testeten ihre Spender jedoch schon Ende 1984 und begannen zu diesem Zeitpunkt auch, auf erhitzte Gerinnungspräparate umzustellen. Offensichtlich kamen diese Maßnahmen zu spät für einen großen Teil der amerikanischen Hämophilen, die wohl meistens schon in den Jahren 1982 bis 1984 angesteckt worden waren. Die Verwendung von Gerinnungspräparaten aus den USA dürfte wohl auch die Erklärung sein für die relativ hohe Befallsrate von Hämophilen in Spanien, Deutschland und Großbritannien, Ländern, welche große Mengen von Gerinnungspräparaten aus den USA bezogen. In Frankreich, das weder amerikanische Präparate, noch das deutsche pasteurisierte Behring-Produkt in größerem Maßstab importierte, ist die hohe Befallsrate in den meisten Regionen durch die breit angelegte Verwendung von französischen large pool-Präparaten zu erklären. Dort, wo man auf small pool-Kryopräzipitate umgestellt hatte, wie zum Beispiel in Chambéry und Nancy, und wo zusätzlich dazu noch erhitzte Präparate schon zu Beginn des Jahres 1985 eingeführt worden waren (Lille), ist die Befallsrate unter 20 %.

In drei Ländern, Norwegen, Schweden und den Niederlanden, wurde das Screening für HIV schon im Mai 1985 eingeführt, und in Belgien im August 1985. Alle diese Länder haben eine tiefere Befallsrate als die Schweiz, wobei zu bemerken ist, daß in diesen Ländern auch die Durchseuchung der Bevölkerung geringer war als in der Schweiz. In Belgien wurde zusätzlich im Jahre 1984 entschieden, nur noch small pool-Kryopräzipitate zur Behandlung der Hämophilie A zu verwenden. Die ausschließliche Verwendung von small pool-Kryopräzipitaten, gepaart mit einer sehr geringen HIV-Befallsrate dürfte auch die Erklärung dafür sein, warum in Finnland nur vereinzelte Fälle von HIV-positiven Hämophilen festgestellt wurden.

Wie sind diese Fakten zu werten? Mit großer Wahrscheinlichkeit hätte man die Zahl der HIV-Übertragungen in der Schweiz im Jahre 1985 vermindern können, wenn man in allen Bluttransfusionszentren das obligatorische Screening für HIV zu einem früheren Zeitpunkt (analog Norwegen und Schweden) eingeführt, und das im ZLB angewandte Prinzip der Spenderbefragung in allen Bluttransfusionszentren durchgeführt hätte. Die Unterschätzung der Gefahr einer Infektion mit HIV im Jahre 1985 war wohl bedingt durch die geringe Anzahl der Patienten mit manifestem AIDS sowie durch die (heute ungerechtfertigte) Annahme, daß diese Krankheit im wesentlichen ein amerikanisches Problem sei und bei uns „nur" Homosexuelle und Drogensüchtige davon betroffen seien.

...

8.3.5 Warum wurde so selten gerichtlich vorgegangen?

Wie der Bericht zeigt, haben die positiv gewordenen Hämophilen und Transfusionsempfänger es vorgezogen, wie in den meisten anderen Ländern, gemeinsam zu handeln, um Entschädigungen auf freiwilliger Basis zu erhalten, sei es vom Staat, sei es von den Herstellern von Blutprodukten. Hingegen sind nur wenige individuelle Aktionen wie Zivilprozesse oder Strafanzeigen zu verzeichnen. Die Arbeitsgruppe hat nur Kenntnis von einem einzigen Untersuchungsrichter aus Genf, der sich mit einem gerichtlichen Verfahren befaßt. Dieser auf den ersten Blick erstaunliche Verzicht findet mehrere Erklärungen.

Einerseits sind seropositiv gewordene Hämophile und Empfänger von Bluttransfusionen meistens nicht als solche bekannt. Sie fürchten oft, daß sie, wenn sie sich durch ein Gerichtsverfahren bemerkbar machen, ihre Anonymität verlieren. Sie fürchten außerdem, daß ihre dadurch bekannt gewordene Seropositivität sie in ihrem sozialen und beruflichen Leben marginalisiert. Noch schlimmer, sie fürchten den sogenannten Risiko-Gruppen — Homosexuelle und Drogensüchtige — gleichgestellt zu werden, ist doch dieses Vorurteil in der Bevölkerung stark verbreitet.

Sie fürchten außerdem die lange Dauer des Prozesses. Da ihre Lebenserwartung kurz ist, fürchten sie, dadurch noch den Rest ihrer Existenz durch den Ärger eines Verfahrens zu belasten.

Dazu kommt noch die Ungewißheit des Ausgangs eines Zivilprozesses. Die Gewährung einer Entschädigung setzt namentlich voraus, daß die beklagten Personen oder ihre Organe ein schuldhaftes Verhalten gezeigt haben, und daß ein adäquater Kausalzusammenhang zwischen diesem Verschulden und der Seropositivität der Kläger besteht. Beides ist indessen schwer beweisbar.

8.4 Die Look back-Studie in der Schweiz

Schon seit der Einführung des AIDS-Tests im Sommer 1985, hat die AIDS-Kommission des BAG darüber diskutiert, ob in der Schweiz ein Look back durchgeführt werden sollte. Was ist ein Look back? Mehrfachblutspender, bei denen im Sommer 1985 der Test für HIV-Antikörper erstmals positiv war, könnten schon anläßlich früherer Spenden infiziert gewesen sein, und ihr Blut, das in diesen Jahren noch nicht getestet wurde, könnte bei den Empfängern eine Infektion mit HIV verursacht haben. Es handelt sich nun darum, die Empfänger dieser Blutkonserven ausfindig zu machen und sie, sowie ihre allfälligen Sexualpartner auf das Vorhandensein von HIV-Antikörpern zu testen. Dies würde es ermöglichen, seropositive Blutempfänger in bezug auf ihr eigenes Sexualverhalten zu beraten.

Ein solches Look back ist sehr aufwendig.

...

Da Ende der 80er Jahre vermehrt Medikamente erhältlich wurden, von denen man glaubte, daß sie den Verlauf einer HIV-Infektion günstig beeinflussen könnten, wurde die Frage eines gesamt-schweizerischen Look backs wieder erneut aufgegriffen und am 21. Dezember 1992 erklärte sich das SRK an einer Medienkonferenz bereit, ein solches in Zusammenarbeit mit dem BAG und den Kantonen im Jahre 1993 durchzuführen.

...

Die Arbeitsgruppe ist der Ansicht, daß es richtig war, eine solche Studie durchzuführen. Es ist sehr wohl möglich, daß eine Infektion mit dem HIV bei einigen Sexualpartnern von seropositven Blutempfängern hätte vermieden werden könne, wenn ein solches Look back früher, zum Beispiel in den Jahren 1986 oder 1987, durchgeführt worden wäre. Insofern hat das SRK durch das Hinausschieben der Look back-Studie ärztlich-ethisch falsch gehandelt, selbst wenn die Arbeitsgruppe nicht über die nötigen Elemente verfügt, um quantitativ zu definieren, in welchem Maße eine früher durchgeführte Studie die Anzahl der Infizierten vermieden hätte.

..."

2.3.4 Norwegen/Belgien/Schweden

Zur Einschätzung der Infektionsgefahr durch Blut und Blutprodukte in Ländern, die am 1. Oktober 1985, also zum Zeitpunkt der verbindlichen Einführung eines HIV-Antikörpertests für Blutspender in der Bundesrepublik Deutschland, eine wesentlich niedrigere HIV-Infektionsrate bei Hämophilie-Patienten aufwiesen als die Bundesrepublik, wurden Sachverständige aus Norwegen, Belgien und Schweden in einer öffentlichen Sitzung des Untersuchungsausschusses gehört. Als Sachverständige erschienen:

— **Prof. Dr. Lise Thiry**, vormalige Direktorin der Virusabteilung des Pasteur-Instituts in Brüssel, Belgien, und Beraterin beim belgischen Gesundheitsministerium,

— **Prof. Dr. Bjarte G. Solheim**, Professor für Transfusionsmedizin und medizinischer Direktor des Blutzentrums des Roten Kreuzes und des Nationalen Krankenhauses in Oslo, Norwegen,

— **Prof. Dr. Britta Elisabeth Wahren**, Schwedisches Institut für die Kontrolle von Infektionskrankheiten und Karolinska-Institut, Stockholm, Schweden.

Prof. Inga Marie Nilsson, Malmö General Hospital, Universität Lund, Abteilung für Gerinnungsstörungen, Schweden, konnte als ebenfalls geladene Sachverständige nicht an der Anhörung teilnehmen und übersandte eine schriftliche Beantwortung des vom Untersuchungsausschuß zur Vorbereitung übermittelten Fragenkatalogs.

Schwerpunkte der Anhörung waren:

— Einschätzung der Infektionsrisiken durch Gerinnungsfaktor-Präparate für Hämophilie-Patienten, insbesondere hinsichtlich einer Virusinfektion durch Hepatitisviren und HIV, in den Jahren 1980 bis 1985,

— Maßnahmen in diesen Ländern und während dieses Zeitraums zum Schutz der Patienten vor der Übertragung von Infektionskrankheiten, insbesondere Hepatitis- und HIV-Infektionen.

2.3.4.1 Infektionsraten

Während der Anhörung bzw. in den von den Sachverständigen vorab überreichten, schriftlichen Stellungnahmen wurden anhand von Untersuchungen Ende 1985/Anfang 1986 für die einzelnen Länder folgende HIV-Infektionsraten genannt:

— Belgien: 5,9 % (Testung von 307 freiwilligen Hämophilie-Patienten),

— Norwegen: 6,3 % (Testung von 334 Hämophilie-Patienten),

— Schweden: 18 % (Testung von 560 Hämophilie-Patienten).

Für die Bundesrepublik Deutschland errechnete demgegenüber Prof. Schramm, München, aufgrund einer 1987 durchgeführten Untersuchung bei 2476 Hämophilen eine HIV-Infektionsrate von 47,4 % (Chronologie, 1994, Hrsg.: W. Schramm, S. 81ff.).

Obwohl ein Vergleich der genannten Infektionsraten aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden und nicht eindeutig identischer Zeiträume nur eingeschränkt möglich ist, wird doch die Diskrepanz zwischen den Daten aus Belgien, Norwegen und Schweden einerseits und Deutschland andererseits offenkundig. Zwar könnte die Erklärung darin liegen, daß in Ländern mit wesentlich geringerer Einwohnerzahl die entsprechend kleineren Verwaltungseinheiten schneller und flexibler auf unvorhergesehene Ereignisse, in diesem Falle Virusinfektionen durch verunreinigte Blutpräparate, reagieren können. Dem stehen jedoch die nachfolgenden Erkenntnisse aus der Anhörung entgegen.

2.3.4.2 Risikoeinschätzung

Seit den frühen 70er Jahren war die Gefahr einer Übertragung von Hepatitis-Infektionen durch Blut bzw. Blutprodukte als Risiko bekannt. Die meisten langzeitbehandelten Hämophilen zeigten serologische Zeichen einer abgelaufenen Hepatitis B-Infektion (Nilsson, a. a. O.). Daher wurden in **Schweden** seit den frühen 80er Jahren alle Hepatitis B-negativen Patienten gegen diese Infektion geimpft. Gleichzeitig führten die festgestellten Hepatitis B- bzw. Non A/Non B-Infektionen durch Blutprodukte aus importiertem Plasma, hauptsächlich aus Plasma der USA, zu einem stärkeren Druck in Richtung Eigenversorgung des Landes mit Blut und Blutprodukten.
In **Norwegen** führten im Jahre 1980 Faktor VIII-Präparate aus importiertem Plasma zu acht Non A/Non B-Infektionen bei Hämophilie-Patienten. Dies war der Anstoß zu verstärkten Bemühungen zur nationalen Eigenversorgung mit Blut und Blutprodukten, die 1981 abgeschlossen waren.
Belgien war in der fraglichen Zeit bis einschließlich 1985 Eigenversorger hinsichtlich Gerinnungsfaktorpräparaten und hatte damit nach Aussage von Frau Prof. Thiry „das Glück", aufgrund geringer HIV-Prävalenz der Gesamtbevölkerung und damit auch der Blutspender, auf niedrige Infektionsraten bei den Blutern verweisen zu können.
1982 war nach Aussage von Frau Prof. Wahren klar, daß AIDS durch Blut oder Blutprodukte übertragen werden könnte. Seit 1983 wurden Parallelen zwischen der Übertragung von Hepatitis-Viren und dem sogenannten AIDS-Erreger vermutet (Nilsson a. a. O.).

2.3.4.3 Maßnahmen zum Patientenschutz vor Hepatitis-Infektionen

In **Belgien** wurden im Zeitraum 1980 bis 1985 ausschließlich Faktor VIII/IX-Präparate verwandt, die aus einheimischen Spenden hergestellt wurden.
Nachdem im Jahre 1980 in **Norwegen** acht Hämophilie-Patienten durch importierte Faktor VIII-Präparate an einer Non A/Non B-Hepatitis erkrankten, erfolgte im Laufe des Jahres 1981 die Umstellung auf strikte nationale Eigenversorgung des Landes mit Blut und Blutprodukten. Damit wurden auch für die Therapiefreiheit der Ärzte bei der Hämophilie-Behandlung Grenzen gezogen. So war mit dem Primat der Eigenversorgung in Belgien und Norwegen entschieden, daß die Behandlung mit den aus landeseigenen Spenden herstellbaren Kryopräzipitaten durchgeführt werden mußte. Die in Deutschland seit 1971 vermehrt angewandte Hochdosistherapie mit Faktor-Konzentraten erforderte aufgrund der noch mangelhaften Ausbeute bei der Konzentratherstellung eine erheblich höhere Menge an Plasma von mehreren tausend Spenden pro Charge und war daher ohne importiertes Plasma nicht möglich (Anteil ausländischer Blut- und Plasmaspenden an den in Deutschland verabreichten Faktor VIII-Konzentraten noch heute ca. 90 %).
Auch in **Schweden** kam der entscheidende Druck für eine stärkere Eigenversorgung des Landes mit Blut bzw. Blutprodukten Ende der 70er Jahre durch Hepatitis B- bzw. Non A/Non B-Infektionen durch Produkte aus importiertem Plasma. Die gegenüber Norwegen und Belgien vergleichsweise hohe Infektionsrate Schwedens war zum größten Teil auf Importprodukte aus den Vereinigten Staaten zurückzuführen. Zwar wurden auch nach Erkennung der Infektionsgefahr durch Produkte aus importiertem Plasma keine Kryopräzipitate, sondern weiterhin lyophilisierte Konzentrate verabreicht. Die Behandlung wurde jedoch sukzessive auf Konzentrate aus schwedischem und finnischem Plasma umgestellt.

2.3.4.4 Maßnahmen zum Patientenschutz vor HIV-Infektionen/AIDS

In **Norwegen** und **Belgien** hatte das strikte Primat der Eigenversorgung bereits vor Auftreten der ersten HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte zu einem weitgehenden Schutz der Bevölkerung vor dieser neuen Virusinfektion geführt:

— Die Behandlung ausschließlich mit Kryopräzipitaten erlaubte keine Hochdosis-Therapie. Eine prophylaktische Therapie war damit nicht möglich, auch Patienten mit schwerer Hämophilie wurden nur „bei Bedarf" therapiert.

  Die verabreichten Kryopräzipitate stammten jedoch von nur fünf bis sechs einheimischen Spendern, waren also sogenannte smallpool-Präparate. Die von diesen Blutpräparationen ausgehenden Infektionsgefahren entsprachen damit den heimischen, für den Patienten üblichen Infektionsgefahren. Eine erhöhte Gefährdung durch verunreinigtes Blut aus Spendezentren mit einem höheren Anteil an HIV-infizierten Risikospendern, z. B. aus Risikogebieten der USA, entfiel.

— Zusätzlich wurden seit Frühjahr 1983 Blutspender, die ein mögliches Risiko zur Übertragung von „AIDS-Erregern" darstellten, von der Blutspende ausgeschlossen. Frau Prof. Thiry: „Wir waren 1983 ganz überzeugt, daß es eine Viruserkrankung wäre." Dagegen war diese Frage in Norwegen im Frühjahr 1983 noch umstritten, der Ausschluß homosexueller Spender durch die Blutbanken wurde scharf kritisiert.

— Ab Ende 1985 durfte für Bluttransfusionen und die Produktion von Kryopräzipitaten nur noch Plasma von HIV-Antikörper-negativen Spendern verwendet werden.

— Erst ab 1987 wurden die Kryopräzipitate durch virusinaktivierte, gereinigte Faktor-Konzentrate ersetzt, nachdem die Inaktivierungsmethoden validiert werden konnten und die Ausbeute der Konzentrate hoch genug war, um die nationale Eigenversorgung mit Blutprodukten nicht zu gefährden.

In **Schweden** wurde bereits seit den 60er Jahren eine prophylaktische Behandlung mit Faktor-Konzentra-

ten bei schwerer Hämophilie (weniger als 1 % Faktor VIII/IX-Aktivität) durchgeführt, dagegen erfolgte die Behandlung mittlerer bzw. leichter Hämophilie nach Bedarf. Das Risiko der Übertragung von Hepatitis-Infektionen durch Blutprodukte führte zwar zu einem erhöhten Druck in Richtung nationaler Eigenversorgung, änderte jedoch an der Indikationsstellung für die Behandlung nichts, zumal seit den 80er Jahren die Hepatitis B-Impfung bei Hämophilen eingeführt war. Da die Behandlung ebenso wie in Deutschland nicht mit Kryopräzipitaten, sondern mit Faktor-Konzentraten erfolgte, wurde frühzeitig über geeignete Inaktivierungsschritte nachgedacht. Schon bei Einführung der Trockenhitzeinaktivierung in den USA 1983/1984 war laut Frau Prof. Nilsson bekannt, daß diese Methode für die Inaktivierung von Hepatitis-Viren nicht ausreichte. Zudem wurde von einigen behandelnden Medizinern befürchtet, daß durch Hitzeinaktivierung die Gerinnungsfaktoren zerstört werden oder die behandelten Produkte zu Hemmkörper-Antikörpern führen könnten. Nach Bekanntwerden der ersten HIV-Infektion bei einem schwedischen Hämophilen im Februar 1985 wurde gleichwohl von den schwedischen Gesundheitsbehörden (Sozialstyrelsen) die primäre Verwendung hitzeinaktivierter Faktor VIII-Präparate empfohlen. Ab September 1985 mußte die Kapazität des angewandten Inaktivierungsverfahrens hinsichtlich der Virusabreicherung bei den jeweiligen Blutprodukten dokumentiert werden.

In allen drei Ländern war ab Ende 1985 die HIV-Testung der Blutspender Pflicht.

2.3.4.5 Zusammenfassung

Aus der Anhörung der Sachverständigen ergab sich, daß die Gesundheitsbehörden in Norwegen, Belgien und Schweden bei Blut und Blutprodukten einen wesentlichen Schwerpunkt ihrer Tätigkeit im Schutz der Bevölkerung vor Infektionen durch bekannte wie unbekannte Krankheitserreger sehen. Epidemiologischen Erkenntnissen hinsichtlich der Früherkennung von Infektionskrankheiten mit bekannten (Hepatitis) wie unbekannten (HIV) Erregern wird ein wesentlich höherer Stellenwert eingeräumt als in der Bundesrepublik Deutschland. In Norwegen wurden der ärztlichen Therapiefreiheit dort Grenzen gezogen, wo ein wirksamer Patientenschutz vor importierten Infektionen dies zu erfordern schien. Belgien wie Norwegen hielten auch nach Einführung der Hochdosistherapie mit Gerinnungskonzentraten in anderen Ländern an der Verwendung von Kryopräzipitaten fest. Zwar wurden die Vorteile dieser neuen Therapie für die Patienten erkannt:

— Vereinfachung der Eigentherapie, die in diesen Ländern mit Kryopräzipitaten durchgeführt wurde und aufgrund des hohen Volumens zeitraubend und umständlich war,

— Möglichkeit der prophylaktischen Gabe hoher Dosen, um bei schwerer Hämophilie vom Kleinkindalter bis zum Ende der Wachstumsphase bleibenden Gelenkdeformierungen vorzubeugen.

Gleichwohl überwogen in diesen Ländern bis 1985 die Bedenken zum Schutz der Patienten vor insbesondere unbekannten Infektionen:

— Die Herstellung von Konzentraten erforderte eine wesentlich höhere Menge Plasma-Ausgangsmaterial von mehreren tausend Spenden pro Charge, und die prophylaktische Behandlung mit hohen Dosen dieser Konzentrate potenzierte die Gefahr des Patienten, einer ungleich höheren Zahl von Spenderseren mit unbekannten Infektionskrankheiten ausgesetzt zu werden.

— Für die Herstellung von Konzentraten waren Importe von Blutspenden aus Drittländern mit unbekanntem Infektionsspektrum notwendig.

Damit bedeutete der Einsatz von nicht inaktivierten Konzentraten bei prophylaktischer Dauerbehandlung gegenüber der Therapie mit Kryopräzipitaten bei Bedarf eine deutliche Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, daß der behandelte Hämophile sich mit unbekannten Viren infiziert. Dieses Risiko wurde aus infektionsepidemiologischen Gründen von belgischen wie norwegischen Verantwortlichen des Gesundheitswesens als zu hoch eingeschätzt, solange die Hersteller der Gerinnungskonzentrate keine verläßlichen Virusinaktivierungsmaßnahmen im Rahmen der Herstellung anbieten konnten. Erst mit steigender Verfügbarkeit eigener, zuverlässig inaktivierter Konzentrate wurde mit der prophylaktischen Behandlung bei Kindern begonnen. Die in Belgien und Norwegen vergleichsweise niedrige HIV-Infektionsrate bei den behandelten Hämophilen scheint die Richtigkeit dieser Risiko-Nutzen-Abwägung zu bestätigen. Auf die Frage nach möglichen Auswirkungen der Behandlung auf die Lebenserwartung betonte Prof. Solheim, daß in Norwegen — vor Auftreten der HIV-Infektionen — Alterswerte wie bei einem vergleichbaren Teil der sonstigen Bevölkerung erreicht wurden.

2.3.5 Reaktionen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des Europarates

2.3.5.1 WHO

Über die anfängliche Reaktion der WHO in Europa auf die Pandemie lassen wir mit Prof. Velimirovic einen Zeitzeugen zu Wort kommen. Prof. Velimirovic war von 1979 bis zu seinem Ausscheiden 1984 Leiter der Abteilung für übertragbare Krankheiten beim Regionalbüro der WHO in Europa und bis April 1985 Koordinator des für AIDS-Fragen zuständigen Büros der WHO. Zuvor hatte er für die WHO u. a. in Zaire und Haiti gearbeitet.

In einem in AIFO 1992, Seite 301 ff., veröffentlichten Bericht schildert Prof. Velimirovic das Zaudern, mit dem man in der Zentrale der WHO der neuen Herausforderung begegnete.

In der Übersetzung aus dem Englischen durch das Bundessprachenamt sind hier wesentliche Teile des Berichts wiedergegeben:

„Das geht uns nichts an!"

Erste Meldungen über das bald als AIDS bezeichnete „Erworbene Immunschwäche-Syndrom" trafen im Juni 1981 aus Los Angeles, Kalifornien, ein, jedoch waren erste Erkrankungen in diesem Land schon im Jahre 1978 aufgetreten. Kurz nach diesen ersten Meldungen trafen 1981 Berichte über ähnliche Fälle aus anderen Teilen der Welt ein. Die ersten Fälle von AIDS wurden in Europa 1981 registriert, nur sechs Monate nach der Erkennung der Krankheit in den USA, und offiziell aus Frankreich 1982 gemeldet (zwischen 31. März und Dezember 29 bestätigte Fälle). Es gab zwei Veröffentlichungen dazu und zwei Veröffentlichungen wurden der Presse vorgelegt. Im März 1983 wurde eine zusammenfassende Schilderung von 29 Fällen veröffentlicht. 1982 erschienen die ersten Veröffentlichungen in Deutschland, in der Schweiz und in Großbritannien. Allerdings gibt es eine Meldung über zwei mögliche Fälle bei in Belgien lebenden zairischen Staatsangehörigen im Jahre 1977, während es sich bei den ersten in Europa nachgewiesenen Erkrankungen offensichtlich um Einzelfälle in Köln und Dänemark, beide aus dem Jahr 1976, handelte und letzterer Fall einen in Zaire beschäftigten Chirurgen betraf. Der Ausbruch der Epidemie in Europa fand jedoch mit zweijähriger Verzögerung gegenüber den USA statt.

. . .

Im Jahr 1982 hat der Verfasser dieses Berichtes wiederholt dem Direktor der Abteilung für übertragbare Krankheiten (Division of Communicable Diseases) bei der WHO in Genf die Frage gestellt: „Wie gedenkt die WHO zu reagieren?" Das WHO-Hauptquartier war nicht daran interessiert, irgendwelche Schritte zu unternehmen. Auf Drängen des Verfassers wendete sich der Abteilungsdirektor an den Generaldirektor der WHO, Dr. H. Mahler, und zitierte ihn anschließend wie folgt: „Ich will mit dieser Sache nichts zu tun haben, sie geht uns nichts an. Es handelt sich um ein amerikanisches Problem, mit dem die Amerikaner sich befassen müssen." Zu diesem Zeitpunkt gab es 921 Fälle in den Vereinigten Staaten (Tabelle 1). Europäische Epidemiologen waren jedoch der Ansicht, daß die neue Krankheit auch nach Europa kommen werde.

Offiziell begann man in den USA 1982 mit der landesweiten Überwachung. Bis zum Ende des Jahres 1982 lagen Berichte über 1668 AIDS-Fälle aus 17 Ländern Nord-, Mittel- und Südamerikas und Europas vor. Der Verfasser fand ein offenes Ohr beim Direktor des Regionalbüros für Europa, Dr. L. Kaprio, und erhielt die Genehmigung zur Einberufung einer WHO-Konferenz, um die Lage in Europa abzuschätzen und geeignete Schritte zu erwägen. Das Syndrom war noch nicht als eine meldepflichtige Krankheit anerkannt, und es war unklar, wie es einzuordnen sei.

In einer bürokratischen internationalen Organisation, die nach im voraus aufgestellten mittelfristigen Planungen (5-Jahres-Pläne) arbeitet, bleibt wenig Spielraum für finanzielle Flexibilität, obgleich der Generaldirektor und die Regionaldirektoren über weitreichende Befugnisse verfügen, in Notfallsituationen nach eigenem Ermessen Mittel einzusetzen.

Tabelle 1:

Gemeldete, diagnostizierte Fälle von AIDS in den Vereinigten Staaten in der Zeit von 1979 bis 15. November 1983.

	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle
1979	8	7
1980	44	40
1981	234	183
1982	921	481
1983	1 543	410
Summe[1])	2 753	1 126

[1]) Die Zahlenangaben der Tabelle beinhalten sieben vor 1979 diagnostizierte Fälle und fünf Fälle, deren Diagnosezeitpunkt nicht bekannt ist; fünf dieser zwölf Fälle sind inzwischen als verstorben gemeldet.

Dazu gehört die Suche nach potentiellen Geldgebern (Sponsoren). Glücklicherweise war auch Dr. Peter Ebbesen von der dänischen Krebsgesellschaft in Aarhus von der Notwendigkeit einer internationalen europäischen Konferenz überzeugt und erklärte seine Bereitschaft, sich an den Kosten zu beteiligen. So war es möglich, die Kräfte zu bündeln, und die Konferenz wurde für die Zeit vom 19. bis 21. Oktober 1983 angesetzt. Es ist bemerkenswert, daß das WHO-Hauptquartier in Genf sogar noch im Mai jenes Jahres versuchte, die Konferenz zu verhindern.

Jedoch nutzte der Regionaldirektor die weitreichende Autonomie, über die die WHO-Regionen verfügen, und hielt seine Entscheidung gegen den Willen der Genfer WHO-Zentrale aufrecht. Daraufhin entschloß sich auch das WHO-Hauptquartier zur Einberufung einer Beratergruppenkonferenz auf globaler Ebene (sie fand vom 22. bis 25. November 1983 statt, einen Monat nach der europäischen Konferenz in Aarhus). Als man 1982 mit den Vorbereitungen für die erste europäische AIDS-Konferenz begann, gab es weniger als 50 Fälle in Europa, die sich von Tag zu Tag bis auf 104 Fälle im Jahr 1983 erhöhten, was der Stand einen Monat vor Aarhus war. In den USA gab es zu diesem Zeitpunkt nach den klinischen Kriterien der Centers for Disease Control (CDC) 2 753 (Stand Mitte Oktober 1983) diagnostizierte AIDS-Fälle, und 204 Fälle auf Haiti (Tabelle 1). Mehr als 1 100 dieser Fälle wurden allein in den ersten neun Monaten des Jahres 1983 diagnostiziert. Ende des Jahres 1983 betrug die kumulative Weltgesamtzahl 5 096 Fälle, dreimal so viele Erkrankungen wie im Jahr davor.

Mit Ausnahme eines kurzen Berichtes im „Weekly Epidemiological Record" fand jedoch keine zahlenmäßige Erfassung der europäischen AIDS-Fälle statt. Die Veranstalter der Aarhuser AIDS-Konferenz luden Teilnehmer ein, die sowohl Vertreter der für die AIDS-Überwachung zuständigen nationalen Gesundheitsministerien als auch Wissenschaftler aus dem akademischen und privaten Bereich umfaßten, die sich mit der AIDS-Forschung befaßten. Allen Teilnehmern wurden Fragebogen zugesandt über die Si-

tuation in ihrem Land, wobei jeder Gelegenheit erhielt, seine eigene Definition dessen, was eine AIDS-Erkrankung ausmacht, darzulegen. (Die Verwendung individueller Kriterien war erforderlich, weil man sich bis zu jenem Zeitpunkt noch nicht auf eine einheitliche Definition geeinigt hatte, und weil sie eine Darstellung des Problems ermöglichen).

Unmittelbar vor Beginn der Konferenz fand im August und September 1983 eine Erhebung statt, der zufolge es 200 Fälle von AIDS in Europa gab (s. die später zu aktualisierende Tabelle 2), eine Zahl, die sich bis zum Zeitpunkt der Konferenz auf etwa 215 Fälle aus 10 Ländern und, Nachzügler-Berichten zufolge, am Ende des Treffens auf 268 Fälle (Tabelle 2) erhöht hatte. Die Konferenz der WHO und der dänischen Krebsgesellschaft über den Status quo von AIDS in Europa (u. a. mitgesponsert von der „European Organization for Cooperation in Cancer Prevention Studies") bildete die erste Gelegenheit für eine Überprüfung dieser Fälle. Gleichzeitig legte sie Richtlinien für die weitere Sammlung von Daten fest.

Die Anfänge von AIDS in Europa

Die ersten AIDS-Fälle unter Europäern gingen auf homosexuelle Kontakte mit US-amerikanischen Männern zurück, entweder in den USA oder in Europa. 1983, zum Zeitpunkt der ersten epidemiologischen Bewertung in Aarhus, handelte es sich bei den anfänglich 104 Fällen überwiegend um erwachsene Männer (87 %). Bis auf eine Ausnahme handelte es sich bei allen 21 erwachsenen Frauen, die AIDS hatten, entweder um Afrikanerinnen (17 von 42 afrikanischen Fällen) oder Haitianerinnen (3 von 8 haitianischen Fällen). Es gab drei diagnostizierte Fälle bei Kindern.

...

Die Entwicklung von AIDS in Europa ist in Tabelle 2 dargestellt.

Aufgrund der Tatsache, daß der ersten Beurteilung in Aarhus zufolge ein wesentlicher Teil der Fälle in Europa unter Nicht-Europäern aufgetreten waren, die sich entweder in Europa aufhielten oder zu Diagnose- oder Therapiezwecken (26 %) nach Europa gekommen waren, wurden die 62 AIDS-Fälle unter Nicht-Europäern separat dargestellt (Tabelle 3); 59 Patienten stammten aus 8 verschiedenen afrikanischen Ländern. Tabelle 2 enthält auch nicht-europäische Fälle, einen US-Amerikaner und zwei Nicaraguaner, beides homosexuelle oder bisexuelle Männer. Bei allen für Belgien gemeldeten Fällen handelte es sich um Afrikaner aus Zaire. Einzelheiten zu diesen Fällen wurden an anderer Stelle veröffentlicht.

Opportunistische Infektionen waren sehr weit verbreitet (73,6 %), einschließlich des Kaposi-Sarkoms (15,5 %). Das Kaposi-Sarkom trat als alleiniges äuße-

Tabelle 2:

AIDS-Daten, vorgelegt auf der „Aids in Europe, status quo 1983"-Konferenz, 19.–20. Oktober 1983 in Aarhus, Dänemark.

Land	Jahr der Diagnosestellung						
	‹79	79	80	81	82	83	Total
Österreich						7	7
Belgien			2	4	8	24	38
Tschechoslowakei					1	1	2
Dänemark			1	2	4	6	13
Finnland						2	2
Frankreich	6	1	5	5	30	47	94
Deutsche Demokratische Rep.							0
Bundesrepublik Deutschland	1	1			7	33	42
Griechenland							0
Ungarn							0
Irland						2	2
Italien	1				2		3
Luxemburg							0
Niederlande					3	9	12
Norwegen						2	2
Polen							0
Spanien				1	1	4	6
Schweden					1	3	4
Schweiz			2	3	5	7	17
England				2	5	17	24
Sowjetunion							0
Jugoslawien							0
Summe	8	2	10	17	67	164	268

Tabelle 3:

Afrikanische AIDS-Patienten in Europa, gemeldet bis 19. Oktober 1983

Land	CSSR	Belgien	Frankreich	Schweiz	Summe
Zaire	1	31	9	4	45
Kongo			3	1	5
Mali			2		2
Gabun			2		2
Ruanda		2			2
Burundi		1			1
Tschad		1			1
Kamerun			1		1
Summe	1	35	18	5	59

Zuzüglich je eines gemeldeten Falles in den Niederlanden und der Bundesrepublik Deutschland, bei denen als Infektionsursprung Afrika angegeben wurde (Stand 1. März 1994)

res AIDS-Symptom bei 23 % der Fälle auf und war deutlich stärker unter homo- und bisexuellen Männern zu finden, genauer gesagt handelte es sich bei 50 der 57 europäischen Fälle (d. h. 87,7 %) mit Kaposi-Sarkom um homosexuelle Männer. Bei keinem der 6 AIDS-infizierten Hämophilen entwickelte sich ein Kaposi-Sarkom.

Die Risikogruppen unter den 148 europäischen Fällen, über die Daten zur Verfügung standen, waren männliche Homosexuelle oder Bisexuelle (79,7 %), männliche homosexuelle i. v.-Drogenabhängige (1,4 %), heterosexuelle i. v.-Drogenabhängige (1,4 %) und Bluter (4,1 %), wobei die Fälle, die sich nicht in diese Kategorien einordnen ließen (was mitunter auf fehlerhafte Information zurückzuführen war) einen erheblichen Anteil darstellten (13,5 %).

Heterosexuelle Übertragungsgruppe

Die ersten zu dieser Gruppe gehörenden Fälle traten in Belgien und Frankreich (vor 1980) sowie in der Schweiz (1981) auf; alle Patienten hatten Verbindungen mit Haiti oder Afrika (Tabelle 4).

Perinatale Übertragungsgruppe

Der erste Fall von AIDS, bei dem die Infektion durch perinatale Übertragung erfolgte, wurde rückwirkend in Belgien vor 1980 diagnostiziert, gefolgt von Großbritannien im Jahr 1982 und Frankreich im Jahr 1983. Die ersten Fälle wurden bei Kindern festgestellt, deren Mütter aus endemischen Gebieten stammten.

Gruppe der i. v.-Drogenabhängigen

Das erste europäische Land, in dem ein AIDS-Fall in diesem Personenkreis diagnostiziert wurde, war 1981 Belgien, jedoch wurden bis 1987 keine weiteren Fälle diagnostiziert. Der zweite Fall trat 1982 in Spanien auf, gefolgt von Österreich 1983 (wo bis 1985 keine weiteren Fälle festgestellt wurden). Frankreich, die Bundesrepublik Deutschland, Italien, die Schweiz und das Vereinigte Königreich meldeten 1984 das Auftreten von Fällen unter intravenös Drogenabhängigen. Tabelle 5 enthält eine Auflistung der Länder mit den meisten Fällen, geordnet nach Diagnosejahr.

AIDS-Kooperationszentrum

Zu Beginn des Jahres 1983, während der Vorbereitungen für die im Oktober angesetzte Aarhus-Konferenz, erklärte sich das WHO-Hauptquartier nur widerwillig zur Schaffung einer Europäischen AIDS-Informationszentrale und Aufstellung eines Expertengremiums bereit. Der Direktor der Communicable Disease Division erkannte zwar, daß sich hier ein neues, wichtiges Problem entwickelte, vertrat jedoch den Standpunkt, daß die Rolle der WHO nur darin bestehen sollte, auf der Grundlage virologischer Labors ein internationales Netz von Kooperationszentren einzurichten und sich im übrigen auf die Stan-

Tabelle 4:

AIDS-Fälle in der heterosexuellen Übertragungsgruppe, aufgelistet nach Diagnosejahr (1980–1987)

Land	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
Belgien	1	2	8	25	27	39	33	44
Frankreich	1	2	7	21	33	54	100	148
Schweiz	0	1	1	4	4	5	6	17

Tabelle 5:

AIDS-Fälle unter intravenös Drogenabhängigen, aufgelistet nach Diagnosejahr (1984–1987)

Land	1984	1985	1986	1987
Italien	11	87	263	639
Spanien	16	74	200	409
Frankreich	6	37	125	272
Bundesrep. Deutschland	6	19	46	105
Schweiz	2	9	22	64
Österreich	0	5	2	24
Großbritannien	1	3	5	12
Niederlande	0	1	7	16
Irland	0	1	1	9

dardisierung von Reagenzien und die biologische Kontrolle zu beschränken (nachdem die Ätiologie der Krankheit aufgeklärt ist und diagnostische Testverfahren zur Verfügung stehen).

Auf Anregung des Verfassers wurde auf der Aarhuser Konferenz der Beschluß gefaßt, daß die Bildung eines WHO-Kooperations- und Informationszentrums für AIDS in Europa und einer kooperativen Beratergruppe wünschenswert sei.

...

Am 14. Januar 1984 schrieb der Direktor für Programm-Management, Dr. J. Aswall (derzeit Direktor des Europäischen Regionalbüros der WHO, „EURO") ein EURO-Memorandum an den Regionaldirektor. Auszug: „Ich hatte ein Gespräch mit Dr. Velimirovic, und ich habe auch mit Dr. Assaad, Direktor der Abteilung für übertragbare Krankheiten am WHO-Hauptquartier gesprochen. Die Lage scheint so zu sein, daß Übereinstimmung darüber besteht, EURO die Hauptverantwortung für die epidemiologische Überwachung der AIDS-Fälle in diesem Stadium übernehmen zu lassen. Zu diesem Zweck wird ein EURO-Kooperationszentrum in Frankreich errichtet[3]). Dr. Assaad vermittelte sehr den Eindruck, daß man sich im WHO-Hauptquartier in hohem Maße „abwartend" verhält, und daß es sich hier wegen der besonderen Ätiologie und Übertragungsart um ein sehr empfindliches Thema handelte. Ich bin nicht sicher, daß ich Dr. Assaads Ansicht teile.

... Bislang wurden von seiten des Hauptquartiers keine Mittel bereitgestellt, um EURO bei dieser Arbeit zu unterstützen ... Ich wundere mich etwas über den offensichtlichen Mangel an Initiative des Hauptquartiers, wenn es um die Frage der Forschung in diesem Bereich geht. Soweit ich es überblicken kann, wird dieses Problem die einzelnen Staaten für geraume Zeit intensiv beschäftigen — wir haben es mit einer neuen Krankheit zu tun, für die es nach derzeitigem Stand keine Behandlung gibt ... Müßte die WHO nicht die Initiative ergreifen, zumindest in bezug auf die Transfusionsproblematik? Vielleicht sollten wir Dr. Mahler bitten, uns etwas Geld für das AIDS-Zentrum zur Verfügung zu stellen?"

...

Die Konsequenzen

Nachdem er im Auftrag des WHO-Büros für Europa die Internationale Wissenschaftliche Tagung über „Virus, Krebs, Genetik, AIDS" besucht hatte, die von den Pasteur-Instituten und vom Weizmann Institute of Science vom 16. bis 18. Juli 1984 in Monaco veranstaltet wurde (11 Länder und die WHO nahmen daran teil), schrieb der Verfasser in seinem Bericht an den WHO-Regionaldirektor für Europa: „Ich plädiere dafür, daß die Chance, die die WHO hat, genutzt wird, und mehr Anstrengungen unternommen werden, zumindest um zu verstehen, was vor sich geht." Drei Monate später, nachdem er für das WHO-Europabüro an der Tagung der EG-Virologiegruppe vom 20. bis 23. November 1984 in Paris teilgenommen hatte, sandte der Verfasser am 26. November einen Bericht mit speziellen Kommentaren an den WHO-Regionaldirektor EURO, in dem er vorschlug, die WHO möge die Initiative ergreifen und Gelder für einige vorrangige Maßnahmen in bezug auf AIDS bereitstellen:

„An erster Stelle könnte dabei die dringende Aufforderung an die europäischen Länder stehen, neueste Informationen über die Entwicklungen bereitzustellen. Von äußerster Wichtigkeit: Anhand verfügbarer Hintergrunddaten und regelmäßig wegen Hepatitis B[4]) untersuchter Blutspenderseren könnte durch nochmalige Untersuchung auf AIDS-Antikörper und Vergleich mit neuen Seren derselben Personen das rasche Fortschreiten der Infektion in den Risikogruppen festgestellt werden ... Das anfängliche Zögern der WHO, sich aktiv mit AIDS zu befassen, ist angesichts der Erkenntnis des enormen Risikos der AIDS-Übertragung durch Blutprodukte nicht länger gerechtfertigt. Das rasche Anwachsen der Zahl der LAS-Fälle (Lymphadenopathie-Syndrom) in Europa sowie Anzeichen dafür, daß es wahrscheinlich geographische Variationen in den Stämmen des involvierten Retrovirus gibt, erfordern dringende Aufmerksamkeit in Europa. Die Zahl der diagnostizierten Fälle in Europa liegt zur Zeit bei über 650 (mehr als 300 bekannte Todesfälle), und wahrscheinlich etwa 100 Fälle sind unter Beobachtung, ohne daß bisher die Diagnose gestellt wurde. Über 100 Fälle/Woche in den USA sind nur die Spitze des Eisbergs; bis November 1985 werden in den USA 14 000 Fälle erwartet.

...

Zu den Maßnahmen, die EURO/HQs ergreifen könnten, gehören folgende:

[3]) Frankreich, Dänemark, Großbritannien und die Tschechoslowakei hatten sich jeweils bereit erklärt, das Zentrum bei sich aufzunehmen.

[4]) Damals als Surrogatmarker zur Vorhersage des AIDS-Risikos verwendet, bevor der erste ELISA-Test verfügbar wurde.

— Aktive Aufklärungsmaßnahmen und explizite Empfehlungen an Bluttransfusionsdienste und Produzenten von Blutderivaten über die Notwendigkeit des Screenings und die Einschränkung von Blutspenden von Risikogruppen, wie dies in Norwegen und in Australien geschehen ist, auch wenn dies von homosexuellen Aktivistengruppen als diskriminierend betrachtet wird. Letztere sollten darüber hinaus ausdrücklich vor dem steigenden Risiko und vor Promiskuität gewarnt werden.

— Wiederholung der „alten WHO-Empfehlung", daß alle Länder in bezug auf Blut und Blutderivate autark sein sollten[5]).

— Ausarbeitung eines Dokuments „State of Art, AIDS 1984", etwa 5 bis 6 Seiten stark, und von Empfehlungen zu Methoden der AIDS-Prävention in Krankenhäusern und Laboratorien.

— Die Empfehlung, die Meldepflicht für AIDS einzuführen (die derzeit nur in vier europäischen Ländern besteht).

...

Die Experten sind allgemein der Ansicht, daß die Gesundheitsbehörden, nationale wie internationale, ausdrücklich auf ihre Verantwortung hinzuweisen sind, wenn sie angesichts der Gefahr keine Maßnahmen ergreifen. Es besteht die einhellige Meinung, daß das Problem jetzt attackiert werden muß, da es sonst zu spät sein wird. Es entzieht sich der Kenntnis des Autors, zu welchen Maßnahmen, wenn überhaupt, und Konsequenzen diese dringende Empfehlung führte, aber die WHO kann sich nicht darauf berufen, nicht informiert gewesen zu sein."

...

Die Reaktion der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG)

Die Kommission der Europäischen Gemeinschaft, Direktorat für Wissenschaft, Forschung und Entwicklung, erkannte andererseits schon früh die Herausforderung durch AIDS. Das Europaparlament umriß das Problem (Dokument 1—1150) bereits 1983 (am 26. September). Beginnend im Dezember 1983, hatten zwei Parlamentsausschüsse — für Energie, Forschung und Technologie sowie für Umweltfragen, öffentliche Gesundheit und Verbraucherschutz — einen Antrag für eine „Schmid-Resolution" über ein Sofortprogramm der Gemeinschaft zur AIDS-Forschung und Maßnahmen zur Bekämpfung der Krankheit gebilligt.

Das Europäische Parlament forderte dringende Maßnahmen in der AIDS-Forschung. Es war dies das erste Mal, daß solche Maßnahmen gefordert wurden, d. h. konkrete Vorschläge zu machen. Nach dem Vertrag von Rom werden von der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) in der Regel nur „konzertierte Aktionen" durchgeführt. Dies bedeutet, daß zuerst weit verstreute Wissenschaftler zusammengebracht müssen. Dieses Mal jedoch mußte der Ausschuß für medizinische Forschung bis März 1984 einen Maßnahmenvorschlag erarbeiten, der der Kommission für Forschung, Wissenschaft und Technologie CREST (Commission on Research, Science and Technology) sowie der Haushaltskommission und dann dem Parlament und dem Ministerrat vorzulegen war, der das einzige Entscheidungsträgerorgan ist. In der Zwischenzeit empfahl der Ausschuß für medizinische Forschung auf seiner Tagung am 8. und 9. Dezember 1983 der Kommission die Bildung einer AIDS-Arbeitsgruppe. Er billigte eine Liste mit 12 nationalen Koordinatoren sowie 10 nationalen Experten und Vertretern der WHO/EURO. Der Zweck war, daß die nationalen Koordinatoren die Situation nach der Aarhus-Konferenz schildern und feststellen sollten, welche Maßnahmen und Dienste auf der Ebene der Europäischen Gemeinschaft notwendig waren.

...

Späte Reue

Erst im November 1986 machte der frühere Generaldirektor der WHO, Dr. H. Mahler, das Eingeständnis: „Wir haben diese Krankheit nicht ernst genug genommen, auch ich nicht. Alles wird noch schlimmer werden — wir alle, und vor allem ich selbst, haben diese AIDS-Epidemie, eine Gesundheitskatastrophe von globalem Ausmaß, unterschätzt. Wir stehen hilflos vor einer sehr gefährlichen Epidemie, die sich über die Länder und Kontinente ausbreitet. Ich kenne keine Epidemie, die mehr Opfer fordert als AIDS. Eine gigantische Tragödie entrollt sich vor unseren Augen, und wir bekommen in der Tat Angst. Ich habe die Komplexität von AIDS nicht richtig verstanden." (Auszüge). Der Generaldirektor der WHO, H. Mahler, gibt zu, daß er, wie die meisten Leute, die Schwere der Krise zunächst unterschätzte. „Ich begriff nicht ganz, wie es sich ständig erweiterte. Man hatte ein paar tausend Fälle. Dann waren es plötzlich 100 000 Fälle, und jetzt haben wir 50 bis 100 Millionen Menschen, die in den nächsten fünf Jahren infiziert werden. Und wenn man bedenkt, daß die meisten von ihnen den einen oder anderen Aspekt von AIDS entwickeln werden und daß jeder von ihnen die Krankheit weiterverbreiten kann ..., dann beginnt man zu begreifen, daß da etwas Schreckliches geschieht". Dr. Mahler erklärte, die WHO betrachte „die erworbene Immunschwäche als eine beispiellose Bedrohung der öffentlichen Gesundheit. Die WHO tritt uneingeschränkt für die globale AIDS-Prävention und -Kontrolle ein. Im gleichen Geist, wie sie die Ausrottung der Pocken anging, wird die WHO ihre Energie, ihr Engagement und ihre Kreativität der noch dringenderen, schwierigeren und komplexeren Aufgabe der globalen Prävention und Kontrolle von AIDS widmen. AIDS ist ein weltweites Gesundheitsproblem von überragender internationaler Bedeutung". Zu diesem Zeitpunkt (1986) waren der WHO bereits 4 542 Fälle in Europa gemeldet worden.

...

[5]) Obwohl einige europäische Länder ihre eigenen Faktor VIII-Präparate herstellen, importieren die meisten sie aus den USA oder verwenden solche, die in Europa aus Blutprodukten hergestellt werden, welche zumindest teilweise aus den USA stammen.

Kritik an der Reaktion der WHO auf AIDS

Die Weltgesundheitsorganisation wurde von AIDS-Experten wegen ihrer langsamen Reaktion auf die globale Epidemie heftig kritisiert. Sie räumte ein, daß „die globale Reaktion auf HIV charakterisiert war durch eine Reihe von Verzögerungen im Erkennen der HIV-Pandemie, des Ausmaßes der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität und des breiten Spektrums der Wirkungen auf Einzelpersonen, Familien und Gesellschaften. Es herrscht jetzt die weitverbreitete Erkenntnis, daß die Auswirkungen von AIDS, was die Leiden der Opfer, die Kosten für Gesundheitsdienste und die sozialen Konsequenzen betrifft, verheerend sind". Die Organisation, mit Ausnahme ihrer europäischen und amerikanischen Regionalbüros, versäumte es, ein genaues Bild der internationalen Ausbreitung der Krankheit zu liefern und war nicht sonderlich darum bemüht, die Länder in Afrika und im Mittleren Osten (und die wenigen europäischen Länder, die die Daten verheimlichten) dazu zu bewegen, die Krankheit zu melden. Als sie es dann schließlich taten, war dies nicht auf den Einfluß der WHO, sondern auf den akuten Druck der Realität zurückzuführen.

...

Obwohl in den achtziger Jahren eine mehr politische als fachlich-technische Organisation, erwies sich die WHO in den politischen und wissenschaftlichen Kontroversen über die Herkunft des AIDS-Virus als unfähig. „Es ist in der Tat sehr wenig über seine Herkunft bekannt, und noch weniger darüber, wie frühe Träger des Virus ihn unwissentlich innerhalb und zwischen Ländern verbreiteten. Die Frage der Herkunft bleibt jedoch in hohem Maße umstritten und wird vielleicht nie beantwortet werden". „Eine Reihe von afrikanischen Staaten, die ein AIDS-Problem haben, haben sich tatsächlich geweigert, Wissenschaftlern zu gestatten, ihre Forschungsergebnisse zu veröffentlichen oder sie öffentlich zu diskutieren, obwohl solche Diskussionen zu einem besseren Verständnis von AIDS in Afrika hätten beitragen können". „Vertreter vieler afrikanischer Regierungen sind der Meinung, daß Afrika zu Unrecht beschuldigt wurde, Ausgangspunkt der weltweiten AIDS-Epidemie gewesen zu sein, und sie führen die fehlerhaften Bluttesterhebungen zur Begründung ihrer Behauptung an, die westliche AIDS-Forschung habe eine antiafrikanische Tendenz. Beschuldigungen, daß im Zusammenhang mit AIDS Rassismus im Spiel sei, sind oft in afrikanischen Zeitungen aufgetaucht, und einige afrikanische Journalisten haben behauptet, die AIDS-Epidemie habe in den Vereinigten Staaten begonnen, als von den Streitkräften durchgeführte B-Waffenexperimente zur Herstellung des Virus führten". Die WHO war nicht bereit, Maßnahmen zu ergreifen oder eine Stellungnahme abzugeben und ihren Einfluß bei den Regierungen zu nutzen und die Krise zu entschärfen, als westliche Wissenschaftler in der afrikanischen Presse angegriffen und des Rassismus sowie der offenen Fälschung angeklagt wurden, als die Ergebnisse der ersten Untersuchung veröffentlicht wurden, die auf einen afrikanischen Ursprung des Virus hindeuteten. Sie zog es vor, zu schweigen. Selbst jetzt nimmt die WHO Zuflucht zu politischem Opportunismus, indem sie behauptet, daß die wichtigste Frage nicht die ist, wo die AIDS-Epidemie herkam, sondern wo sie hingehen wird. Dies wurde inzwischen zumindest in groben Prognosen erkennbar; aber das fehlende Wissen über den Ursprung verhindert das richtige Verstehen dieser (und vielleicht auch anderer) Krankheit. Spitzfindigkeiten, daß die Historiker auch nach wie vor über die Ursprünge von frühen und mittelalterlichen Epidemien unsicher sind, nützen hier nicht. Die große Wahrscheinlichkeit des afrikanischen Ursprungs ist nach (privat gemachten) Angaben von WHO-Angehörigen ein wohlbekanntes Geheimnis, weithin akzeptiert, aber tabu. Diese Sache hätte vielleicht geklärt werden können, wenn die WHO gleich zu Anfang, spätestens jedoch Ende 1983 in dieser Richtung tätig geworden wäre und die Beschuldigungen und Gegenbeschuldigungen entschärft hätte. Die kategorische Überzeugung hätte auf Epidemiologie und Risikoverfahren anstatt auf Politik konzentriert werden können. Diese Unterlassung hatte zur Folge, daß die wirksame WHO-Unterstützung für nationale Gesundheitsbehörden bei der Entwicklung von Infektionskontrollstrategien, der Ausbildung und der Festlegung spezifischer nationaler Erfordernisse und Ressourcen verzögert wurde und das Ausmaß der Epidemie zunahm.

...

Diskussion

Das Versäumnis der WHO, in den Jahren von 1983 bis 1987 auf die AIDS-Herausforderung zu reagieren, ist der Führungsspitze der Organisation anzulasten. „Es ist unbestreitbar, daß die WHO selbst nur langsam auf die AIDS-Gefahr reagierte, wie WHO-Generaldirektor Dr. Halfdan Mahler auch zugegeben hat. — Er hat die Verleugnung als eine der Hauptursachen für die Verzögerung in der internationalen Reaktion auf die AIDS-Pandemie bezeichnet." „Ich weiß, daß viele Leute zunächst nicht glauben wollten, daß wir es mit einer Krise zu tun hatten. Ich weiß das, weil ich einer von ihnen war".

...

„Wir dürfen nie vergessen", sagte Mahler der UNO-Vollversammlung im Oktober 1987, „daß AIDS uns zuvorgekommen ist, denn die Krankheit breitete sich schweigend und weiträumig aus, bevor wir überhaupt von ihrer Existenz oder Ursache wußten". Dies ist zum Teil richtig, aber für Epidemiologen war es spätestens 1983 klar, daß sich etwas Bedeutsames entwickelte. Eine vielgelesene Zeitschrift (Der Spiegel) drückte es so aus: „Dr. Mahler dachte fünf volle Jahre über das Problem nach, bevor er Maßnahmen ergriff".

...

Nicht erwähnt wurde die Schwäche der Division of Communicable Diseases im WHO-Hauptquartier, die zu jener Zeit durch die Politik des Generaldirektors systematisch abgewertet wurde. Sie hatte daher, als AIDS kam, zum ersten Mal in ihrer Geschichte keine kompetente und erfahrene Führung. Es ist unbegreiflich, warum der Generaldirektor so lange brauchte,

um einen Entschluß zu fassen, wo doch die Presse voll war von Berichten über die AIDS-Pandemie und ihm Informationen aus den USA, von der Aarhus-Konferenz (über das Regionalbüro Europa) und von dem eigenen Welt-Konsultationstreffen des WHO-Hauptquartiers in Genf vom 22. bis 25. November 1983 vorlagen. In den Schlußfolgerungen dieses Treffens wurde unmißverständlich erklärt: „AIDS ist ein bedeutendes Gesundheitsproblem in vielen Ländern der Welt und hat internationale Auswirkungen. Die Zahl der gemeldeten Fälle in den Industrieländern nimmt ständig zu. AIDS ist assoziiert mit homosexuellen Männern mit mehreren Partnern, gemeinsamer Nadelbenutzung bei intravenös Drogenabhängigen, der Verwendung gepoolter Plasmaprodukte durch Personen mit Hämophilie sowie mit Bluttransfusionen ... Das Auftreten von AIDS bringt schwere Belastungen für medizinisches Personal und Einrichtungen mit sich, sowohl in Industrie- als auch in Nicht-Industrieländern ... Es sind derzeit genügend Informationen verfügbar, die es den Gesundheitsbehörden ermöglichen, Empfehlungen auszusprechen, durch die die AIDS-Inzidenz innerhalb bestimmter Risikogruppen gesenkt werden kann." Das Zögern der WHO ist daher um so erstaunlicher, als die EWG bereits 1983 Maßnahmen ergriffen hatte und von 1984—1986 genug Daten aus den USA und Europa verfügbar waren.

...

Im Zusammenhang mit AIDS wurden die elementaren epidemiologischen Grundlagen vernachlässigt.

..."

2.3.5.2 Europarat

Die Reaktion des Europarates (Ministerkomitee) dagegen entsprach allen Anforderungen. Wären seine dringenden Empfehlungen von den Regierungen der Mitgliedsländer beherzigt worden, so hätte sich AIDS nicht zur Katastrophe entwickeln können.

Zu erwähnen sind in erster Linie

— die Empfehlung Nr. R (80) 5 vom 30. April 1980,

— die Empfehlung Nr. R (81) 14 vom 11. September 1981 und

— die Empfehlung Nr. R (83) 8 vom 23. Juni 1983.

Auszugsweise lauten die Empfehlungen wie folgt:

Empfehlung Nr. R (80) 5 vom 30. April 1980

„Das Ministerkomitee, gemäß Artikel 15 b des Statuts des Europarats,

...

in der Erwägung, daß ethische und wirtschaftliche Gründe die optimale Verwendung von Blut und allen Blutkomponenten erforderlich machen, um den Erfordernissen von Hämophilen nachzukommen ...;

zur Kenntnis nehmend, daß die Gefahren einer Übertragung von Infektionskrankheiten, in erster Linie der Virus-Hepatitis, von Bereich zu Bereich unterschiedlich sein können,

...

empfiehlt den Regierungen der Mitgliedstaaten:

I. a) Mindestanforderungen hinsichtlich Qualität, Verpackung, Auszeichnung und Kontrolle von Blutprodukten zur Behandlung von Hämophilen einzuführen;

b) sicherzustellen, daß die verfügbaren Produkte aus medizinischer und sozio-ökonomischer Sicht einer optimalen Verwendung zugeführt werden;

c) alle mit der Hämophilie-Behandlung befaßten Personen über die Probleme im Zusammenhang mit der Beschaffung und zweckmäßigen Verwendung von Blutkomponenten aufzuklären, um Erfordernisse und Ressourcen aufeinander abzustimmen;

d) so weit wie möglich ein nationales Hämophilie-Register zu erstellen;

II. die Durchführung der im Anhang genannten Empfehlungen über eine größtmögliche Selbstversorgung der Mitgliedstaaten und ihrer medizinischen Berufe bezüglich antihämophiler Produkte und des zu ihrer Herstellung erforderlichen Blutplasmas zu erreichen."

Empfehlung Nr. R (81) 14 vom 11. September 1981

„Das Ministerkomitee, gemäß Artikel 15 b des Statuts des Europarats,

...

in der Erwägung, daß neueste in allen Mitgliedstaaten durchgeführte Studien gezeigt haben, daß die Übertragung von Infektionen durch den internationalen Bluttransfer, seine Komponenten und Derivate ein ständiges Gesundheitsrisiko für die Empfänger darstellt und es erforderlich ist, im Augenblick der Entscheidung über eine Bluttransfusion die epidemiologische Situation im Herkunftsland dieser Substanzen zu berücksichtigen,

empfiehlt den Regierungen der Mitgliedstaaten, nationale Verordnungen über die Einfuhr von Blut, seine Komponenten und Derivate zu erlassen mit dem Ziel, potentielle Gesundheitsrisiken, die auf die Übertragung von Infektionserregern zurückzuführen sind, so weit wie möglich einzuschränken; diese Verordnungen sollten vor allem die Bereitstellung von Daten über die Entnahme und die Herstellung dieser Substanzen vorsehen, d. h. (zusätzlich zu den Ergebnissen aller vom Einfuhrland möglicherweise für notwendig erachteten spezifischen Tests) der Name des Landes, in dem das Blut gespendet wurde, das Datum der Entnahme oder Herstellung sowie Daten über die Identität des Spenders unter der Voraussetzung, daß seine Anonymität außerhalb der Blutbank, bei der die Spende erfolgte, gewahrt bleibt; diese Informationen sollten den nationalen Gesundheitsbehörden jederzeit zugänglich sein."

Empfehlung Nr. R (83) 8 vom 23. Juni 1983

„Das Ministerkomitee, gemäß Artikel 15 b des Statuts des Europarats,

...

in Anbetracht der zunehmenden Bedeutung eines neuen und schwerwiegenden Gesundheitsrisikos, des Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), das von einem durch Blut oder Blutprodukte übertragbaren Infektionserreger ausgehen kann;

unter Hinweis auf die Grundprinzipien zur Minimierung des Risikos der Übertragung von Infektionskrankheiten durch Blut oder Blutprodukte, wie sie im Kontext der Tätigkeit des Fachausschusses für Bluttransfusion und Immunhämatologie erstellt wurden:

1. den Empfänger der geringstmöglichen Anzahl von Blutspenden auszusetzen, wenn es sich um die Übertragung von Zellelementen und Gerinnungsfaktoren handelt;
2. eine nationale Selbstversorgung bei der Herstellung von Gerinnungsfaktoren von freiwilligen, nicht bezahlten Spendern zu erreichen;
3. die Einfuhr von Blutplasma und Gerinnungsfaktoren aus Ländern mit Risikobevölkerungen und von bezahlten Spendern zu vermeiden;

unter Hinweis auf Empfehlung Nr. R (80) 5 ... und Empfehlung Nr. R (81) 14 ...,

empfiehlt den Regierungen der Mitgliedstaaten,

...

I. alle erforderlichen Schritte und Maßnahmen bezüglich des Acquired Immune Deficiency Syndrome einzuleiten, vor allem

— im größtmöglichen Umfang die Verwendung von Gerinnungsfaktoren zu vermeiden, die aus Large Pool-Plasma hergestellt wurden; dies ist vor allem für jene Länder wichtig, in denen eine Selbstversorgung bei der Herstellung derartiger Produkte noch nicht erreicht wurde;

— die behandelnden Ärzte und vorgesehenen Empfänger, wie Hämophile, über die potentiellen Gesundheitsrisiken der Hämotherapie und die Möglichkeiten der Minimierung dieser Risiken aufzuklären;

— allen Blutspendern Informationen über das Acquired Immune Deficiency Syndrome zur Verfügung zu stellen, damit die einer Risikogruppe angehörenden Spender auf Blutspenden verzichten (ein Muster für eine Informationsbroschüre für Spender liegt bei);

II. die rasche und vollständige Durchführung der Empfehlungen Nr. R (80) 5 und R (81) 14 anzustreben."

2.4 Die Risikoeinschätzung und die Reaktionen in Deutschland (Tatsachenfeststellungen)

2.4.1 Hepatitis

Daß das Problem der Übertragung von Virusinfektionen durch Blut und Blutprodukte, insbesondere Gerinnungsfaktoren, bekannt war, ergibt sich für das Bundesgesundheitsamt u. a. aus einer Kleinen Anfrage aus dem Jahre 1974 (BT-Drucksache 7/2045) zur Einfuhr von Blutbestandteilen, auf die die damalige Bundesregierung unter anderem wie folgt antwortete (BT-Drucksache 7/2317):

> „Nach dem heutigen Stand der Kenntnis läßt sich jedoch eine Gefährdung durch eine übertragbare Gelbsucht nicht in allen Fällen ausschließen. Aus diesem Grund werden die aus menschlichem Plasma hergestellten Präparate in sog. Hepatitisrisikoarme und Hepatitis-risikoreiche Präparationen eingeteilt. Während nach der Gabe von Albuminlösungen praktisch nie eine Hepatitis-Übertragung beobachtet wurde, sind vor allem die gerinnungsphysiologisch-aktiven Präparate als Hepatitis-risikoreich bekannt. Daher muß im Einzelfall abgewogen werden, ob in der akuten, lebensbedrohlichen Krankheitssituation die Verabreichung eines solchen Medikaments allein lebenserhaltend ist, so daß das Hepatitis-Risiko dem gegenüber hingenommen werden muß. Diese Entscheidung kann nur von dem behandelnden Arzt getroffen werden."

Der Hinweis auf die akute, lebensbedrohliche Krankheitssituation und die allein lebenserhaltende Verabreichung eines solchen Medikaments zeigt, daß dem damaligen Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit und damit auch dem BGA das Hepatitis-Risiko bekannt war und sich der Deutsche Bundestag ebenfalls mit dieser Materie beschäftigte.

Aufgrund der Beantwortung der Kleinen Anfrage wurde für das Parlament bezüglich des Hepatitis-Risikos allerdings eine trügerische Sicherheit geschaffen. Die Bundesregierung antwortete auf die Frage einer mehrfach höherliegenden Verseuchung bestimmter ausländischer Blutspenderkollektive mit Hepatitis-Viren im Vergleich zur deutschen Bevölkerung:

> „Bei den heute üblichen Verfahren zur Herstellung weiterer Plasmafraktionen aus dem importierten Rohplasma werden möglicherweise vorhandene Hepatitis-Viren mit Sicherheit abgetötet."

Der Artikel des Direktors des Robert-Koch-Instituts des BGA, Dr. Wilhelm Weise, zur Hepatitis-Übertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs vom März 1979 (s. o. 2.2.2.1) dokumentiert deutlich, daß das BGA das Problem Hepatitis auch in der Folge als gravierend einstufte.

Dies wird auch aus Materialien deutlich, die das BGA dem Untersuchungsausschuß im Rahmen der Beweiserhebung zugesandt hat.

Im Zusammenhang mit Zulassungsverfahren für Gerinnungspräparate weist das BGA in diesen Unterlagen stets auf das bestehende Hepatitis-Risiko hin: z. B. am 3. Oktober 1980 für die Zulassung des Präparates „Autoplex" der Firma Travenol; am 21. Oktober 1981 für das Präparat „Faktor VIII Nordisk" der Firma Nordisk; am 22. Oktober 1981 für das Präparat „Factorate HP" der Firma Armour Pharma; am 24. März 1982 für das Präparat „Faktor VIII-Konzentrat" der Firma Behringwerke; am 14. Januar 1985 für das Präparat „Faktor IX" der Firma Behringwerke.

Den Herstellern von Blutprodukten war ebenfalls lange bekannt, daß durch diese Hepatitis und andere Viren übertragen werden können.

Bei der Anhörung im Stufenplanverfahren am 14. November 1983 erklärte Dr. Rodell, Firma Armour Pharma, daß schon 1968 spätestens mit Einführung der Kryopräzipitate und frisch gefrorenem Plasma zur Behandlung der Hämophilie die Übertragung von Hepatitis erkannt wurde.

Dr. Johann Eibl, Firma Immuno, bestätigte dies ebenfalls in der Zeugenvernehmung vor dem Untersuchungsausschuß, indem er sagte: „... und wir wissen, daß seit Jahrzehnten hämophile Patienten verschiedene Formen von Virus-Hepatitis erleiden, die mit allergrößter Wahrscheinlichkeit durch Produkte, die sie erhalten, verursacht werden."

Die Kenntnis dieser Infektionsgefahr führte dazu, daß spätestens nach Entdeckung des Hepatitis B-Virus in den 60er Jahren vermehrt versucht wurde, mit verschiedenen Methoden Hepatitisviren in Plasmaderivaten zu inaktivieren.

Die Hersteller warnten in den Packungsbeilagen für ihre Faktor VIII-, IX- und PPSB-Präparate aus den Jahren 1980 bis 1986, soweit diese dem Untersuchungsausschuß vorliegen, in unterschiedlicher Form vor dem Risiko einer Hepatitisübertragung bzw. wiesen auf das Freisein der Präparate von Hepatitisviren hin.

Für die behandelnden Ärzte muß das Wissen um die Übertragung von Hepatitisviren durch Blut und Blutprodukte seit Anfang der 60er Jahre vorausgesetzt werden. Wie unter 2.2.2.1 dargelegt, wurden in einem Merkblatt des BGA Nr. 21, 1960, bereits damals „Ratschläge zur Bekämpfung der Virushepatitis für Ärzte und Zahnärzte" herausgegeben. Ferner findet man eine Vielzahl von Veröffentlichungen in der einschlägigen medizinischen Fachliteratur zu diesem Thema (s. auch 2.2.2.2).

Insbesondere das Problem der Hepatitisübertragung bei der Hämophiliebehandlung fand besondere Beachtung. Bei dem 1. Rundtischgespräch am 18. Juni 1983 in Frankfurt a. M. sagte Dr. L. M. Aledort, New York, man habe schon 1975 erkannt, daß positive Hepatitis-Marker unter Hämophilen sehr häufig vorkamen. Eine einzige Blutkonserve habe ein Risiko von 7 bis 12 %, eine Hepatitis Non A/Non B zu übertragen. Prof. G. Landbeck, Hamburg, erwähnte, daß alle Hämophilie-Patienten mit dem Hepatitis B-Virus infiziert worden seien und dies wahrscheinlich mehr als einmal. Prof. G. Landbeck war auch derjenige, der eine Todesursachenstatistik für die Hämophilen vorstellte, nach der die zweithäufigste Todesursache von 1978 bis 1983 mit 15 % die „dekompensierte Leberzirrhose" als Folge einer Hepatitiserkrankung war. Prof. Klaus Schimpf, Heidelberg, faßte dies bei dem 1. Rundtischgespräch zusammen, indem er feststellte, daß die wichtigste Nebenwirkung der Hämophilietherapie die Hepatitis sei. Dies wiederholte er nochmals bei der Sachanhörung im Stufenplanverfahren im November 1983, wo er auch von seinen histologischen Untersuchungen berichtete, bei denen 2/3 der Patienten eine chronische Leberentzündung aufwiesen.

Als Ursache für die hohe Durchseuchung der Hämophilen mit Hepatitisviren spielte auch die Herkunft des Plasmas, das für die Herstellung der Blutprodukte benötigt wurde, eine große Rolle. Die Beweiserhebung hat gezeigt, daß bis zu 90 % des Plasmas für die Herstellung von Blutprodukten aus den USA nach Deutschland importiert wurden und werden. Dies bestätigten unter anderem Dr. Johann Eibl, Firma Immuno, auf dem 14. Hämophilie-Symposium im Oktober 1983 und anläßlich seiner Zeugenvernehmung, in der er erklärte, daß dies auch heute noch zutreffe; Dr. Jürgen Fischer, Behringwerke, bei der Anhörung zum Stufenplanverfahren im November 1983; Dierk Meyer-Lüerßen, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, bei der Zeugenvernehmung vor dem Untersuchungsausschuß.

Obwohl in den USA bei der Spenderselektion die gleichen Maßstäbe wie in Deutschland angelegt werden, ergibt sich beispielsweise eine höhere Infektionsgefährdung durch Plasmen, die von Spendern aus Regionen mit einer höheren Hepatitis-Infektionsprävalenz stammen. Daß dieses Problem auch dem BGA bekannt war, verdeutlicht die fachliche Stellungnahme zum Präparat „Autoplex" aus dem Jahr 1980, in der es heißt: „Da nur das Freisein von Ausgangsmaterial von Hepatitis A- und Hepatitis B-Antigen labormäßig getestet werden kann, muß die Provenienz des Ausgangsplasmas hinsichtlich der Zusammensetzung der Spenderpopulation deklariert werden." Ferner geht aus den dem Untersuchungsausschuß vorliegenden Unterlagen des BGA hervor, daß im Rahmen von Zulassungsverfahren einzelne Firmen vom BGA aufgefordert wurden, das Ursprungsland des zur Herstellung benötigten Plasmas zu deklarieren. So geschehen am 3. Oktober 1980 für „Autoplex" der Firma Travenol; am 24. März 1982 für das „Faktor VIII-Konzentrat" der Firma Behring; am 29. Juni 1982 für „Factorate HP" der Firma Armour Pharma; am 3. Mai 1984 für „Koate" der Firma Tropon.

In seiner Zeugenvernehmung bestätigte Dr. Wilhelm Weise dies nochmals:

„Wir sind der Meinung gewesen, daß wir hiermit (bezieht sich auf Plasmalieferungen deutscher Blutspender durch das DRK) Risiken vermindern, und ich bin es auch heute noch, daß Plasma, das von Übersee eingeführt wurde, höher belastet war mit infektiösen Agenzien, sprich in diesem Falle: Hepatitis und AIDS, als das deutscher Spender, freiwilliger, unbezahlter Blutspender."

Auch der Präsident des Deutschen Roten Kreuzes (DRK), Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein, äußerte in der Zeugenvernehmung, daß nach seiner Ansicht die größtmögliche Sicherheit für Blut und Blutprodukte nur durch eine Selbstversorgung der Bundesrepublik Deutschland gewährleistet sein kann. Er selbst wie auch Dr. Gerhart Fürst, ehemaliger Direktor der DRK-Blutspendezentrale Baden-Württemberg, räumten in ihren Vernehmungen ein, daß in einem geringen Umfang Überschüsse von Blutkonserven, laut Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein, bzw. von Erythrozytenkonzentraten, laut Dr. Gerhart Fürst, seitens des DRK auch nach New York zum Selbstkostenpreis abgegeben worden seien. Es ist dem Untersuchungsausschuß jedoch nicht gelungen, den genauen Umfang der Exporte, beispielsweise durch die Außenhandelsstatistik der USA, zu klären.

Um eine Verminderung des Infektionsrisikos durch Blutprodukte zu bewirken, war es das Ziel der Hersteller, Virusinaktivierungsverfahren zu entwickeln, um so insbesondere das Problem der Hepatitisübertragung zu minimieren. Prof. Klaus Schimpf sagte hierzu bei seiner Zeugenvernehmung: „Es ist also klar, daß diese Verfahren, die wir jetzt glücklicherweise haben, zur Virusinaktivierung, alle gegen die Gelbsucht entwickelt wurden ...".

Prof. Karl Überla, ehemaliger Präsident des BGA, stellte in der Zeugenvernehmung vor dem Untersuchungsausschuß fest, daß hinter der Einführung der Inaktivierungsverfahren die Bemühungen standen, das Hepatitis Non A/Non B-Risiko zu senken, weil hier tödliche Spätfolgen, auch Langzeitfolgen entstehen konnten, wie beispielsweise Leberzirrhose oder das primäre Leberzellkarzinom.

Nachdem 1976 das erste inaktivierte Faktor IX-haltige PPSB-Konzentrat der Firma Biotest auf den Markt gekommen war, was sich später auch in Langzeitbeobachtungen als hepatitissicher herausstellte, ging es darum, ein entsprechendes inaktiviertes Faktor VIII-Präparat herzustellen.

Prof. Klaus Schimpf berichtete bei seiner Zeugenvernehmung, daß er mehrfach in Vorträgen vor 1981 auf das Hepatitis-Risiko bei Hämophilen hingewiesen hatte. Bei einem dieser Vorträge war auch Dr. Heimburger von den Behringwerken anwesend. Man war sich im Gespräch darüber einig, daß die bedrohlichste Nebenwirkung für die Hämophilen die Hepatitis-Übertragung sei. Dr. Heimburger habe darauf, so Schimpf, gesagt, er verspreche ihm, daß er etwas unternehmen werde. Nach Aussage von Prof. Klaus Schimpf kam dann kurze Zeit später, 1981, das pasteurisierte „Faktor VIII HS-Behring"-Präparat heraus. Wie unter 2.2.2.1 dargelegt, handelte es sich hier weltweit um das erste virusinaktivierte Faktor VIII-Präparat, dessen klinische Wirksamkeit bei Zulassung bewiesen war und das eine Hepatitis B-Sicherheit, möglicherweise auch eine Sicherheit vor weiteren Virusinfektionen, in Aussicht stellte. In einer zusammenfassenden Stellungnahme der Rehabilitationsklinik Neckargemünd vom 22. April 1980, die dem BGA vorlag, heißt es, daß die zwischen 1978 und 1979 mit Behring-HS behandelten Kinder das Präparat gut vertragen hatten. Positiv wurde insbesondere die Besserung der Leberenzyme (Transaminasen) bei Gabe des Präparates über fünf Monate bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie und aggressiver Hepatitis hervorgehoben. Es wurde empfohlen, das Präparat grundsätzlich zu geben bei Kindern, die bisher nicht substituiert wurden, sowie bei Kindern mit erhöhten Leberwerten oder chronischer Hepatitis, um die Leberwerte zu senken. Spätestens mit der Einführung des Faktor VIII-HS-Präparates der Firma Behringwerke AG 1981 bestand die Möglichkeit, Patienten mit derartigen inaktivierten Faktorpräparaten zu behandeln. Es war somit ein neuer wissenschaftlicher Stand bezüglich des in Kauf zu nehmenden Infektionsrisikos erreicht. Zu durchgeführten Inaktivierungsverfahren haben sich die DRK-Blutspendedienste gegenüber dem BGA erst im Rahmen eines 1986 eingeleiteten Stufenplanverfahrens geäußert.

Bei der Anwendung des hepatitissicheren Faktor VIII-HS-Präparates der Firma Behringwerke wurde jedoch befürchtet, daß damit aufgrund der Pasteurisierung dieses Präparates ein vermehrtes Auftreten von Hemmkörperhämophilien verbunden sein könnte. Die Zeugenbefragung ergab dazu folgendes:

Prof. Klaus Schimpf, Heidelberg, bemerkte:

„... Wir hatten etwas Furcht, weil ja durch dieses Inaktivierungsverfahren auch die Bluteiweiße verändert werden. Es hätte durchaus sein können, daß sich jetzt neue Antigenitäten entwickeln und daß sich dann Antikörper gegen den injizierten Faktor VIII entwickeln, so daß er dann nicht mehr so wirksam bleibt. Das war eine große Furcht damals, also der neue Effekt, den wir erwünschten, war zugleich mit der Furcht vor einem neuen Nebeneffekt verbunden.

Diese Befürchtung hat sich später bestätigt. Ende der achtziger oder in den neunziger Jahren ist diese Methode auch in Holland angewandt worden, für holländische und belgische Patienten. Die haben dann im hohen Maße Hemmkörper entwickelt, wahrscheinlich, weil das Produkt anders als das Behringprodukt hergestellt war. Und bei den Hemmkörpern wissen wir: Die Patienten mit Hemmkörpern haben eine vier- bis fünffach höhere Mortalität als normale Bluter. Das holländische Präparat wurde dann wieder zurückgezogen. Aber wie gesagt: Wir hatten das Glück, daß das bei uns nicht passierte ..."

Dr. Jürgen Fischer, Behringwerke AG, führte hierzu aus:

„Dieser Verdacht (der vermehrten Entwicklung von Hemmkörpern unter Faktor VIII-HS), der durchaus nachzuvollziehen ist, wurde von medizinischer Seite immer wieder uns vorgehalten, die Angst vor Unverträglichkeiten."

Auf Nachfrage des Vorsitzenden, ob auch die Forschungsabteilung der Firma Behringwerke, die das Produkt in langjährigen Bemühungen entwickelt hatte, der Meinung gewesen sei, daß eine besonders gesteigerte — über das normale Risiko der Therapie mit Faktorenkonzentraten hinausgehende — Gefahr der Hemmkörperhämophilie bestanden habe, wurde dies vom Zeugen Dr. Jürgen Fischer verneint.

Grundsätzliche Bedenken zur Virusinaktivierung durch Pasteurisierung äußerte anläßlich seiner Vernehmung der Zeuge Dr. Gerhart Fürst, ehemaliger Direktor der DRK-Blutspendezentrale in Baden-Baden:

„... Nur war ich der Meinung — ich bin es eigentlich heute noch —, daß dieses Inaktivierungsverfahren (der Firma Behring) nicht das richtige Verfahren ist, daß da Neo-Proteine entstehen können, die Spätschäden hervorrufen. Die Spätschäden, die kommen erst spät — wenn eine Immunisierung auftritt. Meine Sorge war, daß dann, wenn man nicht nachweisbare Neo-Antigene oder einen veränderten Faktor VIII hat — der wird zweifelsohne verändert —, eines Tages die Hämophilen damit nicht mehr behandelt werden können, weil sie Antikörper dagegen gebildet haben."

Gegen diese Befürchtungen sprachen allerdings neben den bereits erwähnten Laboruntersuchungen, die keine Strukturveränderungen des hitzebehandelten Faktor VIII-Moleküls aufzeigen konnten, die klinischen Erfahrungen.

Aus der Beobachtung an Patientenkollektiven (H. S. Strauss M. D., New Engl. J. Med. 1969, 281, S. 866 ff.) sowie aus zahlreichen Einzelfallbeschreibungen war bereits zum damaligen Zeitpunkt bekannt, daß die Bildung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII-Präparate in der Regel während der ersten 20 bis 100 Behandlungstage auftritt. Dies wurde durch den Zeugen Dr. Brackmann weitgehend bestätigt, der auf eine diesbezügliche Frage antwortete: „Die Hemmkörperentwicklung ... spielt sich innerhalb der ersten 100 Behandlungen ab." Dies deckt sich auch mit immunologischen Grundsätzen, wonach eine Antikörperentwicklung im Hinblick auf „Fremdeiweiße" im Regelfall nach den ersten Expositionen zu beobachten ist. So sind nach einer Untersuchung von Kreutz et al. aus dem Jahre 1976 insbesondere Kinder unter zehn Jahren von dem Auftreten einer Hemmkörperhämophilie betroffen.

Bereits vor Zulassung hatten einige Zentren, wie beispielsweise das Zentrum der Kinderheilkunde am Klinikum der Johann-Wolfgang-von Goethe-Universität, Frankfurt a. M., mit dem pasteurisierten Faktor VIII-Präparat der Behringwerke AG klinische Prüfungen durchgeführt, ohne entsprechende Nebenwirkungen festzustellen. Auch im Rahmen der Studie, die nach der Zulassung durch das BGA im Frühjahr 1981 begann und an der sieben Hämophiliezentren teilnahmen, zeigte sich, daß vor allem bei Kindern, die als sog. virgins erstmalig mit Faktor VIII-Konzentraten behandelt wurden und das hepatitissichere Präparat der Behringwerke AG erhielten, kein vermehrtes Auftreten von Hemmkörperhämophilie feststellbar war, obwohl dies spätestens Ende 1982 hätte sichtbar werden müssen.

Diese Einschätzung wurde durch den Zeugen Dr. Brackmann weitgehend bestätigt:

„1978/79 hatte die Firma Behring ein pasteurisiertes Faktor VIII-Konzentrat. Hiermit gingen wir sehr früh in die klinische Prüfung. Es zeigte sich, daß hierunter die Probleme zu bewältigen waren, wenngleich man auch bei zwei Kindern Hemmkörperentwicklungen hatte. Wir hatten bei zwei anderen Patienten Transaminaseerhöhungen — das sind Erhöhungen bestimmter leberspezifischer Werte —, die doch andeuteten, daß es eventuell eine Hepatitis Nicht A/Nicht B, wie man das damals noch nannte, um sie abzugrenzen von der damals zu definierenden Hepatitis A und B, aufgetreten war. Dennoch — ich meine, das waren auch Beobachtungen, die andere hatten — ist das Produkt dann 1981 zugelassen worden, und wir haben es dann entsprechend den Möglichkeiten, die wir hatten, eingesetzt."

Selbst der Verweis von Prof. Schimpf bei seiner Vernehmung auf die Erfahrungen, die vom Juni 1990 bis November 1991 von F. R. Rosendaal et al. in den Niederlanden und Belgien gemacht und später veröffentlicht wurden, belegen letztlich folgendes: Im genannten Beobachtungszeitraum von 18 Monaten wurde im November 1991 erstmalig ein vermehrtes Auftreten von Hemmkörperhämophilie bei einem pasteurisierten Faktor VIII-Präparat, das einem veränderten neuen Pasteurisierungsverfahren unterzogen wurde, beobachtet. Während dieses Zeitraumes von nur 18 Monaten entwickelten 13 von 298 Hämophilie A-Patienten, die mit diesem neuen Präparat behandelt wurden, Hemmkörper. Neun dieser 13 Patienten hatten bereits mehr als 250 Behandlungen mit anderen Faktor VIII-Produkten erhalten, insofern wurde das erstmalige Auftreten von Hemmkörpern bei diesen Patienten auf dieses neue Produkt zurückgeführt. Die Beobachtungen von Rosendaal et al. lassen die von vielen Hämophiliebehandlern und einigen Faktor VIII-Herstellern geäußerten Bedenken hinsichtlich des vermehrten Auftretens von Hemmkörpern bei der Anwendung pasteurisierter Faktor VIII-Präparate zwar als theoretisch nachvollziehbar erscheinen. Allerdings zeigen sie auch, daß diese unerwünschte Nebenwirkung bereits nach 18 Monaten zu beobachten und von ihr ein relativ geringer Anteil von Patienten (4,4 %) betroffen war. Damit wurde empirisch bestätigt, daß das verstärkte Auftreten von Hemmkörperhämophilie — wenn sie denn tatsächlich als unerwünschte Nebenwirkung wie in den Niederlanden/Belgien auftrat — nicht nach vielen Jahren, sondern nach ein oder zwei Jahren sichtbar wird.

Die o. g. Beobachtungen verdeutlichen, daß die klinischen Erfahrungen, die nach über zwei Jahren mit Faktor VIII-HS bereits Ende 1982 vorlagen, Bedenken und Ängste hinsichtlich einer vermehrten Hemmkörperentwicklung hätten ausräumen müssen. Harte Daten, die ein erhöhtes Hemmkörperrisiko aufgrund des angewandten Pasteurisierungsverfahrens wahrscheinlich machten, wurden von denjenigen, die diesen Einwand gegen das HS-Präparat machten, nicht vorgelegt. Die Anwendung die-

ses Präparates blieb zunächst den Behandlern vorbehalten, die bereits vor Zulassung dieses Präparates dem Problem, der zum Teil tödlich verlaufenden Hepatitisinfektion durch Gerinnungskonzentrate, besondere Bedeutung zugemessen hatten. In den europäischen Nachbarländern führte dieses Problem zu Präventionsmaßnahmen (vgl. 2.3.4).

Schließlich ist zu bedenken, daß auch bei den nicht inaktivierten Konzentraten eine Hemmkörperbildung bei etwa 5 bis 8 % der Patienten, so Prof. Landbeck bei dem 1. Rundtischgespräch 1983, auftreten kann.

Vor diesem Hintergrund müssen die von einigen Zeugen geäußerten Bedenken hinsichtlich eines vermehrten Auftretens von Hemmkörperhämophilie unter Therapie mit Faktor VIII-HS als Begründung für den damals zurückhaltenden Einsatz dieses ersten potentiell virusinaktivierten Faktor VIII-Präparates, zumindest für den Behandlungszeitraum nach Januar 1983, dem Untersuchungsausschuß als Schutzbehauptung erscheinen.

Bei der Anwendung von PPSB-Präparaten bei nichthämophilen Patienten, die dieses Präparat als Marcumarpatienten vor Operationen oder schweren Zahnextraktionen bzw. in einmaliger Dosierung nach schweren Operationen zur Vorbeugung einer befürchteten, vorübergehenden Gerinnungsstörung bekommen, greift das Argument der Hemmkörperentwicklung von vornherein nicht. Es ist völlig unverständlich, warum bei diesen Patienten nicht frühzeitig nach Zulassung des virusinaktivierten PPSB-Präparates, also ab 1976, auf dieses Präparat umgestellt wurde.

Der Untersuchungsausschuß hat im Rahmen der Beweiserhebung mit Beweisbeschluß 12-30 die Hämophiliezentren der alten Bundesländer einschließlich Berlin (West) aufgefordert, unter anderem darüber Auskunft zu erteilen, ob die Einrichtungen 1983/1984/1985 ihre Blutertherapie durch den Einsatz von „virussicheren" Präparaten modifiziert haben.

Aus diesen Stellungnahmen hat sich ergeben, daß die Wichtigkeit der Prävention vor Hepatitisübertragungen durch Umstellung der Behandlung auf virusinaktivierte Konzentrate, die seit 1976 für Faktor IX/PPSB (Firma Biotest) und für Faktor VIII seit 1981 (Firma Behring AG) möglich war, unterschiedlich eingeschätzt wurde. Von 34 Hämophiliezentren, die zu Beweisbeschluß 12-30 geantwortet haben, waren 21 Antworten auswertbar. 13mal waren die Antworten so unspezifisch, daß sie keine Rückschlüsse zuließen bzw. es wurde keine Auskunft erteilt. Ein Behandler teilte mit, bereits ab Anfang der 80er Jahre virusinaktivierte Präparate eingesetzt zu haben. 14 Behandler gaben an, mit der Umstellung ihrer Hämophilie-Patienten auf virussichere Präparate 1983/84 begonnen zu haben. Viermal wurde als Zeitpunkt 1984/85 angegeben, zweimal 1987 bzw. 1990, der Zeitpunkt, zu dem die Hämophiliebehandlung in den dortigen Zentren begonnen wurde.

Der Untersuchungsausschuß hat mit Beweisbeschluß 12-39 die Regierungschefs der alten Bundesländer einschließlich Berlin (West) gebeten, im Wege der Amtshilfe von den Krankenhäusern der Länder Auskunft unter anderem darüber zu erhalten, ab wann die Krankenhäuser ausschließlich hepatitissichere Blutzubereitungen (Faktor VIII und IX, PPSB, Fibrinkleber usw.) eingesetzt haben.

Das Staatsministerium Baden-Württemberg, die Staatskanzlei des Landes Schleswig-Holstein, das Bayerische Staatsministerium für Arbeit, Sozialordnung, Frauen, Familie und Gesundheit sowie das Sozialministerium Niedersachsens haben die bei ihnen eingegangenen Auskünfte selbst ausgewertet und dem Untersuchungsausschuß zusammenfassende Darstellungen zugesandt. Die Bezirksregierungen Arnsberg und Düsseldorf haben listenmäßige Erfassungen der einzelnen Auskünfte der Krankenhäuser angefertigt und zugeleitet. Ansonsten wurden die Angaben der einzelnen Krankenhäuser direkt an den Untersuchungsausschuß gesandt. Insgesamt konnten zu diesem Beweisbeschluß Auskünfte von 898 Krankenhäusern der alten Bundesländer einschließlich Berlin (West) berücksichtigt werden.

32 von 40 Krankenhäusern Baden-Württembergs setzten spätestens seit 1985 hepatitissichere Blutzubereitungen ein, weitere sieben an der Umfrage dieses Landes teilnehmende Krankenhäuser haben im Jahr 1986 bzw. 1987 entsprechend umgestellt. Lediglich an einer Klinik ist die Virusinaktivierung aufgrund der Blutprodukte der eigenen Blutbank nicht möglich.

In Schleswig-Holstein haben 14 Krankenhäuser seit 1979 bis 1984 und 22 Krankenhäuser seit 1985 bis 1993 hepatitissichere Blutzubereitungen angewendet. 13 Krankenhäuser des Landes haben keine verwertbaren Aussagen zu diesem Punkt gemacht. In den Krankenhäusern des Landes Bayern wurden vor 1985 lediglich vereinzelt hepatitissichere Blutzubereitungen eingesetzt. Erst 1985 ist es, nach Darstellung des Bayerischen Staatsministeriums, „schlagartig" zu einer Zunahme der Verwendung dieser Blutzubereitungen gekommen. 28 von 106 bayerischen Krankenhäuser haben keine Auskunft zu dieser Frage erteilt.

Die Krankenhäuser Niedersachsens haben nach Angaben des Sozialministeriums in 49 von 118 Antworten auf die Herstellerangaben verwiesen. 40 Krankenhäuser teilten mit, ab 1985 bis 1987 mit der Verwendung ausschließlich virusinaktivierter Präparate begonnen zu haben.

Nach Angabe der Krankenhäuser der übrigen Bundesländer wurden 87mal bereits vor 1985 ausschließlich hepatitissichere Blutzubereitungen verwendet. 91mal werden seit 1985, 38mal seit 1986 und 70mal zwischen 1987 und 1994 hepatitissichere Blutzubereitungen angewandt. 22mal wurden Tabellen mitgesandt, aus denen der jeweilige Zeitpunkt, zu dem spezifische hepatitissichere Präparate eingesetzt wurden, ersichtlich ist. 62mal wurde keine Angabe gemacht, da Blutzubereitungen nicht angewandt wurden und werden. 53mal wurde angegeben, daß hepatitissichere Blutzubereitungen eingesetzt werden, seit sie „angeboten werden" oder „auf dem Markt erhältlich sind", wobei nicht ersichtlich ist, ab wann dies für den Anwender zutraf. 44mal waren die Angaben so unspezifisch, daß keine Auswertung er-

folgen konnte. 45mal wurde aus nicht erklärten Gründen keine Auskunft erteilt.

Die Differenz zwischen der Anzahl der Krankenhäuser, deren Angaben ausgewertet werden konnten, und den soeben aufgelisteten Zahlenangaben ist damit zu erklären, daß nicht nur Einzelangaben, sondern auch zusammenfassende Darstellungen von Gesundheitsämtern und einzelnen Bundesländern übermittelt wurden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Mehrzahl der Krankenhäuser, von denen Angaben vorliegen, ab bzw. nach 1985 ausschließlich hepatitissichere Blutzubereitungen eingesetzt haben.

Zur Frage der Zusammenarbeit der CDC in den USA mit Behandlungszentren für Hämophile, mit den Hämophilen selbst und den Pharma-Herstellern hinsichtlich der Änderung der Therapie durch Umstellung auf hepatitissichere Faktor VIII-Präparate, wenngleich auch vorrangig unter dem Blickwinkel der Einschätzung der AIDS-Infektionsgefahren, erklärte in seiner Stellungnahme vor dem Untersuchungsausschuß der Sachverständige Dr. Donald Francis, San Francisco:

„... Als der „Newsletter", eine regelmäßige Veröffentlichung an die Bluter, verschickt wurde und über AIDS gesprochen wurde, da hieß es: CDC empfiehlt keine Veränderung der Behandlung. Das stimmte überhaupt nicht. Denn das, was die Pädiater und CDC sagten, war: Wenn mein Kind ein Bluter wäre, würde ich es derzeit überhaupt nicht mit diesem Zeug behandeln lassen, sondern mich lieber an die alten Methoden halten, auch wenn es umständlicher ist. Aber ich möchte lieber warten, als mein Kind 10 000 Spendern gegenüberzustellen und das Risiko einzugehen, daß es infiziert wird ... Was die Nebenwirkung (der hitzebehandelten Konzentrate) betrifft, da war dieses Thema sehr ernst. Behring hatte eine patentierte, verfügbare Methode 1981 ... Deshalb gab es von daher schon Erfahrungen. Die Furcht vor Antikörpern im Material war zwar real, aber man sah auch in der damaligen Literatur schon, daß man das umgehen konnte, wenn man die richtige Präparierung des Materiales vornahm ... Was ganz erstaunlich war: ... Im Januar 1983 ... sechs Monate nach der ursprünglichen Berichterstattung an die Bluter, ... es gab damals nur acht AIDS-Fälle von Blutern ..., war bei einer Studie (Anm.: unter Blutern) AIDS die Haupt(todes)ursache, und (eine) zweite Studie sagte, es sei die zweite Todesursache nach dem Verbluten."

Auf die gezielte Frage eines Abgeordneten, wann es „für die Gesundheitsbehörden zumindest verantwortbar gewesen (wäre), eine Umstellung der Behandlung von Hämophilie A-Patienten auf hitzeinaktivierte Präparate zu empfehlen bzw. anzuordnen und die nicht inaktivierten Präparate vom Markt zu nehmen", antwortete Dr. Francis:

„Für Hepatitis wäre es 1980/81 gewesen. Man sollte eigentlich auf dieses Jahr zurückgehen. Zumindest in Deutschland hatten Sie ja das Behring-Produkt. Wir hatten das damals noch gar nicht. Wir hätten natürlich einen Teil bekommen können, aber ich weiß jetzt nicht, wie meine Empfehlung und die anderer aufgenommen worden wäre. Wir haben damals gesagt, daß man diese Patienten nicht mit (Anm.: traditionellen, nicht inaktivierten) Faktor VIII-Konzentraten behandeln sollte ... Also, bis Januar 1983 würde ich sagen, daß meine Empfehlungen in schriftlicher Form dahingehend (waren), daß die Einzelpersonen weg von diesen traditionellen Produkten hätten gehen sollen und eben zu hitzebehandelten. ... Aber die Frage war: warum haben die Behörden und die Gesetzgeber — ich meine jetzt nicht unbedingt nur die deutschen, sondern auch die amerikanischen — warum haben wir dieses Hepatitis B/C-Risiko überhaupt bei den Blutern in Kauf genommen? Das ist das, was mich so schockiert."

Dieser Einschätzung stimmten die Sachverständigen Prof. Jean Claude Chermann und Prof. Abraham Karpas zu.

Dr. Wilhelm Weise selbst hatte erstmals 1979 (s. o. 2.2.2.2) und auch danach immer wieder auf die Hepatitis-Infektionen nach der Gabe von Blut, besonders Gerinnungsprodukten, hingewiesen. Es bleibt daher unverständlich, warum das BGA nicht spätestens nach Einführung von „Behring Faktor VIII-HS" Maßnahmen (z. B. Stufenplanverfahren) ergriff, um eine Bestandsaufnahme der bis dahin bekannten infektiösen Nebenwirkungen von Faktor-Konzentraten vorzunehmen. Prof. Karl Überla, ehemaliger Präsident des BGA, sagte hierzu auf Nachfrage in der Zeugenvernehmung, die Frage nach der Einleitung eines Stufenplanverfahrens wegen Hepatitis sei ihm nie gestellt worden. Ihm sei auch nicht die Akte des Zulassungsverfahrens für das hepatitissichere Behring-Präparat vorgelegt worden.

So kam es beispielsweise dazu, daß erst im Stufenplanverfahren betreffend AIDS durch Faktor VIII-Produkte im Widerspruchsbescheid zum 1. März 1985 angeordnet wurde, in die Packungsbeilage im Abschnitt „Nebenwirkungen" aufzunehmen, daß durch Anwendung von Faktor VIII-Präparaten Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Erregern — auch bislang unbekannter Natur — ausgelöst werden können, was beispielsweise für die Hepatitis Non A/ Non B und seltener für AIDS gelte. Eine gesonderte Nennung anderer Hepatitisformen, wie zum Beispiel der Hepatitis B, erfolgte nicht. Dem Untersuchungsausschuß blieb aufgrund der unvollständig zugesandten Packungsbeilagen unklar, ob der Hinweis auf die Hepatitis-Übertragung in jedem Fall schon früher aufgenommen worden war.

Er hat im Rahmen der Beweiserhebung versucht, die Einschätzungen und Handlungen des BGA vor allem in bezug auf die Hämophiliebehandlung aufzuklären (Beweisbeschluß 12-19). Neben einer Stellungnahme vom 15. März 1994 hat das BGA Akten mitgesandt, die die Aussagen belegen sollen.

Das BGA zitiert unter anderem Manucci, der 1974 die Meinung vertrat, daß Hepatitis-Virusinfektionen bei Blutern durchweg „blande" (mild) verliefen. Daß dies spätestens Ende der 70er Jahre nicht mehr die Meinung des BGA gewesen sein kann, steht zur Überzeugung des Untersuchungsausschusses fest.

Eine Anordnung, in der Packungsbeilage anzugeben, ob und nach welchem Verfahren eine Behand-

lung der Präparate mit dem Ziel der Virusinaktivierung durchgeführt wurde, trat erst 1985 in Kraft; eine Anordnung, beispielsweise die Zulassung für nicht virusinaktivierte Präparate ruhen zu lassen, unterblieb.

Wie aus der Zeugenvernehmung der Betroffenen und auch des ehemaligen Vorstandsmitgliedes der Deutschen Hämophiliegesellschaft, Jürgen Gabbert, hervorging, kannten die Bluter das Hepatitisrisiko, spielten dies, so Jürgen Gabbert, jedoch herunter, da die Bluter gelernt hatten, mit Nebenwirkungen leben zu müssen. Es liegt aber in der Verantwortung der Gesundheitsbehörden, Hersteller und Ärzte, das Bestmögliche zum frühestmöglichen Zeitpunkt für die Patienten zu tun. Ein Schritt hierzu wäre die frühe Einleitung eines Stufenplanverfahrens zum Problem der Hepatitisübertragung durch Blut und Blutprodukte gewesen.

Zusammenfassung

— Das BGA war über die Gefahr einer Übertragung von Hepatitis-Viren durch Blut und Blutprodukte Ende der 60er/Anfang der 70er Jahre informiert; dies ist neben der Kleinen Anfrage aus dem Jahr 1974 zur Einfuhr von Blut und Blutbestandteilen u. a. auch aus Unterlagen ersichtlich, in denen das Amt selbst im Rahmen von Zulassungsverfahren für Gerinnungspräparate immer auf diese Gefahr aufmerksam machte.

— Die Hersteller haben ebenfalls spätestens seit Ende der 60er/Anfang der 70er Jahre gewußt, daß die Hepatitis-Übertragung ein großes Problem bei der Anwendung insbesondere von Gerinnungspräparaten darstellt. Sie haben aufgrund dieser Tatsache versucht, Virusinaktivierungsverfahren zu etablieren. Es war ab 1976 für PPSB und ab 1981 für Faktor VIII die Anwendung virusinaktivierter Präparate möglich.

— Das Wissen um die Übertragung von Virus-Hepatitiden muß für die Ärzte vorausgesetzt werden. Es wurde immer wieder bei öffentlichen Zusammenkünften (z. B. Rundtischgespräche) auf die vor allem bei Hämophilen tödlichen Verläufe dieser Erkrankung hingewiesen.

— Nach den vorliegenden Unterlagen haben die Hämophilie-Behandler ihre Patienten am häufigsten zwischen 1983/1984 auf virusinaktivierte Präparate umgestellt. Für die Krankenhäuser trifft dies ab 1985 zu.

— Sowohl Hersteller als auch BGA und Behandler wußten, daß bis zu 90 % des Plasmas zur Herstellung von Faktor VIII-Produkten aus den USA eingeführt werden und daß damit ein höheres Infektionsrisiko verbunden war.

— Die Einführung virusinaktivierter Gerinnungspräparate führte nicht zu einer sofortigen Umstellung aller Hämophilie-Patienten auf diese Präparate bzw. zur Anwendung ausschließlich inaktivierter Präparate bei nicht-hämophilen Patienten.
Da beispielsweise das BGA nicht das Ruhen der Zulassung für nicht inaktivierte Präparate anordnete, waren noch über mehrere Jahre neben inaktivierten auch nicht inaktivierte Präparate nebeneinander auf dem Markt erhältlich.

— Da die frühzeitige Einleitung eines Stufenplanverfahrens für Hepatitis unterblieb, kam es erst im Rahmen des Stufenplanverfahrens für AIDS zu einem Informationsaustausch zwischen Gesundheitsbehörden, Herstellern und Behandlern. Dies ist im Hinblick auf die damals bestehende Hepatitis-Problematik als Versäumnis zu werten.

2.4.2 AIDS

2.4.2.1 Kommission zur „Standardisierung der Anwendung von Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten"

Unter Bezugnahme auf Schreiben von Dr. Wolfgang Schramm, Universität München, vom 11. und 31. Dezember 1981 und eine Unterredung mit dem Präsidenten des BGA bat der Leiter des Fachgebietes „Blutgruppenforschung und Blutspendewesen" (A III 1), Dr. Wilhelm Weise, diesen um Zustimmung zur Einrichtung einer ad hoc-Kommission zur „Standardisierung der Anwendung von Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten". Deren Ziel sollte die Ausarbeitung eines Merkblattes sein mit Qualitätsanforderungen für Hersteller und Empfehlungen für eine rationale und rationelle Anwendung dieser Präparate. Prof. Dr. Karl Überla notierte auf der Vorlage „Einverstanden, Kommission sollte noch im Frühjahr 1982 das erste Mal tagen". Als Mitglieder wurden auf die Dauer von drei Jahren mit Schreiben des BGA-Präsidenten vom 28. April 1982 berufen die Professoren T. Brüster (Institut für Blutgerinnung und Transfusionsmedizin, Universität Düsseldorf), H. G. Lasch (Medizinische Klinik, Universität Gießen), G. Müller-Berghaus (Arzt für Transfusionsmedizin), Klaus Schimpf (Rehabilitationsklinik Heidelberg) sowie Dr. Wolfgang Schramm, auf seiten der Blutspendedienste Dr. Gerhart Fürst (DRK Baden-Württemberg), Prof. A. Hässig (SRK, Bern) und Prof. Dr. R. Masure (Belgisches Rotes Kreuz, Brüssel). Die erste Sitzung fand am 2. November 1982 statt, bei der u. a. die „gegenwärtige Situation des Arzneimittelmarktes von Faktor VIII- und Faktor IX-Präparaten und Gepflogenheiten bei der therapeutischen Anwendung dieser Präparationen" erörtert wurden. Zur Vorbereitung wies Dr. Wilhelm Weise (A III 1) den BGA-Präsidenten auf eine Studie des „European Public Health Committee" hin, in der berichtet wird, „daß in der Bundesrepublik Deutschland weder die Risiken noch die Kosten der Gerinnungstherapie eine Rolle zu spielen scheinen".

Die nächsten Sitzungen der Kommission fanden am 8. März und 19. September 1983 statt. Zu letzterer wurden Prof. Dr. Hans Egli, Universität Bonn, und Dr. H. Geiger, Behringwerke AG, sowie Dr. Stephan, Biotest Pharma GmbH, eingeladen. Ausweislich einer Notiz auf dem Verteiler des BGA geschah dies auf Wunsch des Präsidenten und der Kommissionsmitglieder; betreffend die Einbeziehung von Prof. Egli, dem Leiter des Instituts für experimentelle Hä-

matologie und Bluttransfusionswesen, hatte das Mitglied des Deutschen Bundestages Walter Picard mit Schreiben vom 2. März 1983 bei Bundesminister Dr. Heiner Geißler interveniert.

An der Sitzung der Kommission am 4. Juni 1984 nahmen statt Dr. Stephan für die Fa. Biotest Dr. Kotitschke und Prof. Landbeck, Hämatologie Universitätskinderklinik Hamburg, anstelle von Prof. Lasch teil.

Die Kommission beendete ihre Arbeit mit der Verabschiedung des Merkblattes „Klinik und Therapie der Hämophilie A und B" — Indikation und Therapie mit Faktor VIII- und IX-Konzentraten, herausgegeben im Bundesgesundheitsblatt 28, Nr. 6, Juni 1985. Unter „Nebenwirkungen" wird dort als Problem die Transfusionshepatitis genannt, während das Risiko, daß mit der Verwendung von Blutgerinnungspräparaten der AIDS-Erreger übertragen wird, „nach derzeitigem Wissen möglich, . . . nach den vorliegenden Daten jedoch sehr gering" ist und keinen Anlaß zur Änderung der Therapie geben sollte.

Bei ihrer Vernehmung vor dem Untersuchungsausschuß bekundeten die Professoren Klaus Schimpf und Wolfgang Schramm übereinstimmend, daß sie die Veröffentlichung des Merkblattes erst im Juni 1985 für „sehr unglücklich" hielten, da die in ihm enthaltenen Formulierungen auf dem Wissensstand von ca. einem Jahr zuvor beruhten. Dr. Wilhelm Weise, der den Text nach Aussage von Prof. Schimpf verfaßt hatte, selbst aber bei seiner Vernehmung davon sprach, daß die Kommissionsmitglieder jeden Satz des Merkblatt-Textes „abgesegnet" hätten, begründete die Verzögerung der Herausgabe mit normalen Vorlaufzeiten für eine Veröffentlichung und inhaltlich damit, daß es sich ja nur um eine Zusammenfassung von Empfehlungen gehandelt habe.

Angesichts der Zunahme auch der gesicherten AIDS-Verdachtsfälle bei Hämophilen steht dieses Verhalten nach Meinung des Untersuchungsausschusses nicht im Einklang mit dem obersten Gebot des BGA zum Schutz der Verbraucher und zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit.

2.4.2.2 Erste Erkenntnisse

Gelegentlich einer privaten Urlaubsreise folgte die Mitarbeiterin am Robert-Koch-Institut des BGA, Dr. Johanna L'age-Stehr, am 23. November 1982 der Einladung eines Repräsentanten der „Task Force on AIDS" der CDC in Atlanta/USA zu einem Daten- und Erfahrungsaustausch über die Epidemiologie dieses Krankheitssyndroms, nachdem seit Juli 1981 in dem Publikationsorgan der CDC, „Morbidity and Mortality Weekly Report" (MMWR), über zuerst vereinzelt, dann gehäuft auftretende Fälle von ungewöhnlichen Tumoren und schwer verlaufenden Infekten mit ungewöhnlichen sog. opportunistischen Erregern berichtet worden war. Dies nahm die vom Untersuchungsausschuß als Zeugin vernommene Mitarbeiterin zum Anlaß, eine Mitteilung zu erarbeiten, um in Deutschland auf die möglichen Gefahren aufmerksam zu machen.

Im Dezember 1982 erschien daraufhin im Bundesgesundheitsblatt 25, Nr. 12, eine Schnellinformation des BGA „Unbekannter Krankheitserreger als Ursache von tödlich verlaufenden Immundefekten?". Dort berichten die Autoren Prof. Dr. Meinrad A. Koch, Dr. Johanna L'age-Stehr und Prof. Dr. H.-J. Weise von seit Mitte des Jahres 1981 von den CDC der USA gehäuft beobachteten Fällen von bisher unerklärbaren erworbenen Immundefekten. Als besonders betroffen wurden hier bereits die „Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten" genannt. Nach einer Beschreibung des Verlaufs der bislang den CDC bekanntgewordenen Fälle wurde darauf hingewiesen, daß nach den zur damaligen Zeit vorliegenden epidemiologischen Daten als Ursache des AIDS von einem unbekannten infektiösen Agens auszugehen sei, das auf ähnlichem Wege wie Hepatitis B — ausdrücklich wurden Blut und Blutprodukte genannt — übertragen werde. Da das BGA bemüht sei, die in Deutschland auftretenden Fälle von AIDS zu erfassen, um zusammen mit den CDC eine epidemiologische Klärung zu erreichen, seien besondere Erfassungsbögen erstellt worden, die beim BGA angefordert werden könnten.

Der gleichlautende Text wurde am 18. Februar 1983 als Sonderdruck „Deutsches Ärzteblatt — Ärztliche Mitteilungen" veröffentlicht.

Im Bundesgesundheitsblatt 26, Nr. 4, wurde im April 1983 unter dem Titel „Erworbene Immundefekte — eine neue Infektionskrankheit AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)" in der Rubrik „Seuchenhygiene" eine ausführliche Darstellung von Dr. Johanna L'age-Stehr veröffentlicht, basierend auf einem von ihr am 18. Januar 1983 vor der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft gehaltenen Vortrag. Sie beschrieb das Krankheitsbild mit den zugrundeliegenden Funktionsstörungen des zellulären Immunsystems, deren anfänglich diskutierte Ursachen, andere unspezifische Erkrankungszeichen und benannte dann — unter Hinweis auf eine epidemiologische Untersuchung von Patienten in Kalifornien/USA — als am ehesten wahrscheinliche Übertragungsart ein infektiöses Agens. Als „alarmierend" stellte sie die im Dezember 1982 acht gesicherten Fälle von AIDS in den USA bei Hämophilie-Patienten, die gehäuft Faktor VIII-Konzentrate bekommen hatten, und die Ergebnisse zweier amerikanischer und einer englischen Arbeitsgruppe dar, die bei einer erheblichen Prozentzahl von Hämophilie-Patienten, die häufig Faktor VIII-Konzentrate bekommen hatten, eine starke Verminderung des T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten — im Gegensatz zu mit Kryopräzipitaten behandelten Blutern — festgestellt hatten. „Noch alarmierender" war für die Autorin der Bericht der CDC im Dezember 1982 über den Fall eines 20 Monate alten Jungen mit schweren zellulären Immundefekten und opportunistischen Infekten, der nach seiner Geburt sechs Austauschtransfusionen und Blutpräparationen von insgesamt 19 verschiedenen Spendern, von denen einer acht Monate nach der Blutspende Krankheitssymptome wie bei AIDS entwickelte, erhalten hatte und sieben Monate, nachdem er als gesund entlassen worden war, erkrankte. Dr. Johanna L'age-Stehr wies in ihrem Artikel darauf hin, daß neben diesem ersten Fall einer

möglichen Übertragung eines AIDS-spezifischen Erregers durch Bluttransfusionen zwei ähnliche Fälle untersucht würden. Erneut stellte sie heraus, daß der Übertragungsweg des hypothetischen infektiösen Agens sehr der Hepatitis B ähnelt, also u.a. durch Blut und Blutprodukte übertragen werden kann. Die Autorin stellte die in der Wissenschaft diskutierten Hypothesen, was das infektiöse AIDS-Agens sein kann, vor und beschrieb die nach damaligem Kenntnisstand drei Stadien des Verlaufs der unbekannten Infektionserkrankung. Im Zusammenhang mit der Inkubationsphase versah sie bei den Risikopatienten die „Transfusionsempfänger" mit einem Fragezeichen. Abschließend wies sie darauf hin, daß das Krankheitsbild nach Einschätzung des BGA, das zu seiner Beratung eine Kommission aus externen Experten gebildet habe, eine weitere sorgfältige Beobachtung durch den öffentlichen Gesundheitsdienst verdiene und das BGA die Suche nach spezifischen Testverfahren als vordringlich erachte. Dies sei u.a. wichtig, um eine mögliche weitere Ausbreitung des Erregers auch durch Blut und Blutprodukte zu verhindern.

Über den Stand der Ermittlungsarbeiten berichtete das BGA am 13. April 1983 an das BMJFG — auch unter Hinweis auf die erste Zusammenkunft der AIDS-Kommission des BGA eine Woche später; es wies auf die Schwierigkeit hin, daß das Krankheitsbild von AIDS in der Bundesrepublik Deutschland den behandelnden Ärzten noch weitgehend unbekannt war und diese deshalb durch ein Editorial im „Deutschen Ärzteblatt", Heft 7/1983 auf die Infektionsgefahr aufmerksam gemacht worden waren. Die Verhütung der weiteren Ausbreitung des AIDS-Erregers könne nur über bessere Erfassung der Erkrankten und Vorsichtsmaßnahmen erfolgen. Die Probleme einer möglichen Übertragung des AIDS-Erregers durch Faktor VIII-Produkte seien von der Kommission zur Standardisierung von Faktor VIII-Produkten — auf die im Namen der Kommission mitgeführte Anwendung bei Faktor IX-Konzentraten wird nicht eingegangen! — am 8. März 1983 eingehend erörtert worden. Man sei einmütig der Ansicht, gegebenenfalls Faktor VIII-Produkte, die nicht aus Plasma sorgfältig ausgelesener Spender hergestellt werden, vom Markt zurückweisen zu müssen. Auch sei über die Erhöhung der Produktion dieser Präparate in Deutschland und Verfahren, eventuell kontaminierte Konzentrate wieder verwendungsfähig zu machen, diskutiert worden.

An der 1. Sitzung am 20. April 1983 der aus Immunologen, Virologen, Infektiologen und anderen Klinikern gebildeten AIDS-Kommission des BGA nahmen auf seiten der Wissenschaftler die Professoren Deinhardt, Eggers, Peter, Pohle, Riethmüller und Seidl sowie Frau Dr. Eilke Helm, auf seiten der Gesundheitsbehörden der damalige Präsident des PEI, Prof. Dr. H.D. Brede, und Mitarbeiter des BMJFG und BGA sowie von Landesbehörden teil. Dort berichtete Dr. Johanna L'age-Stehr, nachdem Prof. Dr. Meinrad A. Koch, Leiter der Abteilung „Virologie" (A I) im Robert-Koch-Institut (RKI = A-Institut) einen Überblick über den gegenwärtigen Wissensstand zu AIDS gegeben hatte, über die vom 17. bis 19. März 1983 in New York/USA stattgefundene Tagung der dortigen Universität „Epidemic Kaposi Sarcomas and Opportunistic Infections in Homosexual Men", an der sie teilgenommen hatte. In den USA seien 13 Fälle von gesichertem AIDS bei Hämophilie-Patienten bekannt geworden, davon 12 Empfänger von Faktor VIII, ein Empfänger von Faktor IX und sechs Verdachtsfälle, bei denen ein Zusammenhang mit infiziertem Transfusionsblut untersucht werde — so ihr Dienstreisebericht. Die Analyse der epidemiologischen Daten führe zu der Einschätzung, daß die derzeitige Situation Deutschlands und anderer westeuropäischer Staaten der epidemiologischen Lage New Yorks im Jahre 1981 entspreche.

Ausweislich des Sitzungsprotokolls galt in der Diskussion dieser Beiträge bei der Identifikation der Risikogruppen das besondere Interesse den Hämophilen, die Konzentrate von Gerinnungsfaktoren erhalten, und je einem von Prof. Pohle und Dr. Helm geschilderten Verdachtsfall dieser Gruppe.

Frau Prof. Dr. Eilke B. Helm, die als erste in Deutschland am Krankenbett AIDS-Infektionen diagnostiziert, im Juli 1982 vorgestellt und im November desselben Jahres auch in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) publiziert hatte, bekundete bei ihrer Zeugenvernehmung, sie habe jeden ihr bekannt gewordenen Fall, auch bei AIDS-Verdacht, an das BGA gemeldet und dort Kontakt zu Dr. Johanna L'age-Stehr gehalten. In der Klinik in Frankfurt a.M. sei ihr sehr früh der Fall eines jungen Hämophilen begegnet, der früh an einer schwer verlaufenden Windpockenerkrankung verstarb und von Prof. Helm als „Pseudo-AIDS" veröffentlicht wurde.

Prof. Dr. Hans D. Pohle erklärte bei seiner Vernehmung, Wortbeiträge von Kommissionsmitgliedern, die die AIDS-Problematik in ihrer Tragweite beschönigten, hätten ihn derart provoziert, daß er bei der Sitzung am 20. April 1983 auf einen hämophilen Patienten mit fieberhaftem Zustand und einer Lebererkrankung in seiner Klinik hingewiesen habe, wie sie von den an AIDS erkrankten Homosexuellen bekannt waren. Im nachhinein würde er den Zustand des Patienten als AIDS-related-Komplex bezeichnen.

Große Aufmerksamkeit fand bei der Zusammenkunft eine von Dr. Helm mitgeteilte Untersuchung, wonach neun von 16 Hämophilie-Patienten, die Gerinnungsfaktorpräparate erhielten, einen deutlich erniedrigten T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten aufwiesen.

Die Kommissionsmitglieder konnten sich allerdings nicht auf geeignete und praktikable Maßnahmen zum Ausschluß AIDS-verdächtiger Blutspender verständigen.

Über diese erste Sitzung der AIDS-Kommission des BGA berichteten die beiden Referatsleiter im BMJFG, MR Dr. Göing und MR Meyn, die an ihr teilgenommen hatten, in einer gemeinsamen Leitungsvorlage. Darin wurden „Bluter (Faktor 8 und 9)" als epidemiologisch zu untersuchende Gruppe genannt und die ersten Hinweise — davon auch zwei aus Deutschland —, die Erkrankung könne mit Blut und Blutprodukten übertragen werden, angesichts der Häufigkeit deren Anwendung so kommentiert, daß ihnen „allergrößte Beachtung" zukommt.

In einem Vermerk vom 26. April 1983 über eine Unterredung mit dem Abteilungsleiter für das Gesundheitswesen im BMJFG, Prof. Dr. Manfred Steinbach, die vor dem Hintergrund einer bis zu drei Jahren dauernden Inkubationszeit über die Notwendigkeit eines einheitlichen AIDS-Strategie-Konzeptes geführt wurde, sprach MR Dr. Göing die „Faktor 8- und 9-Problematik, Transfusionsproblematik" an und fragte, wenn diese Übertragungsmöglichkeiten „vielleicht die Spitze eines Eisberges wären", bei welchen anderen Blutprodukten ein Auftreten möglich wäre. Wörtlich führte er aus:

> „Hier ist keine Überreaktion am Platze, jedoch höchste Aufmerksamkeit!! (Die Blutbanken spielen möglicherweise die Gefahr herab, solange es nur wenige Infektionsquellen gibt)."

2.4.2.3 Frühe Fälle

Am 15. Juni 1983 berichtete das BGA an das BMJFG über AIDS-Fälle aus den Jahren 1982 und 1983 zur Weitergabe an das Europa-Regionalbüro der WHO. Darin erwähnte die Berichterstatterin, Dr. Johanna L'age-Stehr, zwei 1983 bekanntgewordene Fälle: einen 1982 verstorbenen Hämophilie A-Patienten mit durch Autopsie bestätigter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) und einen anderen Hämophilen mit schweren Immundefekten.

2.4.2.3.1 Der „Bonner Patient"

Auf den zuerst erwähnten Fall war die BGA-Mitarbeiterin durch ein Schreiben vom 30. April 1983 des damals Wissenschaftlichen Angestellten an der Bonner Universitäts-Nervenklinik und Poliklinik, Neurologie, Dr. Fernand Ries, aufmerksam geworden. Dieser teilte ihr mit, daß vor ca. einem Jahr von ihm ein Hämophilie A-Patient behandelt worden und nach einem knapp viermonatigen Krankheitsverlauf mit dem Verdacht auf PML verstorben war. Die Diagnose sei im Wege der Autopsie bestätigt worden. Dr. Ries bat um Zusendung von Informationsmaterial und Aufklärung über Vorsichtsmaßnahmen und diagnostische Schritte, da „wegen der zahlreichen Hämophilie-Patienten" am Bluterzentrum der Bonner Universität „mit ähnlichen Fällen zu rechnen ist". Er gab bei seiner Zeugenvernehmung an, sich dazu nach Hinweisen in entsprechenden medizinischen Publikationen wegen möglicher Vorsichtsmaßnahmen und der fehlenden Erklärung für die Erkrankung des Patienten veranlaßt gesehen zu haben.

Dr. Johanna L'age-Stehr war — wie sie im Zeugenstand ausführte — über diese erste Meldung eines AIDS-Verdachts, zumal bei einem Patienten des Bonner Hämophiliezentrums, dem größten in der Bundesrepublik Deutschland, „sehr aufgeregt". Sie antwortete Dr. Ries am 16. Juni 1983 mit der Bitte, den beigefügten CDC-Erfassungsbogen auszufüllen, und verwies auf das vordringliche Interesse an jedem Fall eines AIDS-Verdachts bei Hämophilie-Patienten, um die Gefährdung von Faktor VIII-Konzentrat-Empfängern einschätzen zu können.

Als in der Folgezeit eine Rückmeldung ausblieb, nahm Dr. L'age-Stehr mehrfach telefonischen Kontakt zu Dr. Ries auf. Dieser sagte vor dem Untersuchungsausschuß aus, er habe dabei den Eindruck gewonnen, das BGA wolle ihn auf die Diagnose AIDS festlegen, was er aber nicht habe mit Sicherheit tun können. Er habe auch Rücksprache mit Dr. Hans Hermann Brackmann, dem Leiter der Hämophilie-Ambulanz im Institut für experimentelle Hämatologie, gehalten, der die PML nicht zum AIDS-Syndrom erklärt habe.

Dieser wiederum erklärte bei seiner Zeugenvernehmung, er habe den Fall bei dem sog. 1. Rundtischgespräch über „AIDS, opportunistische Infektionen und Hämophilie" vorgetragen. Dabei handelte es sich um eine Informationsveranstaltung, die am 18. Juni 1983 am Frankfurter Flughafen auf Einladung der Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung, organisatorisch betreut von der Immuno GmbH, ad hoc stattfand und zu der Ärzte von Hämophilie-Behandlungseinrichtungen aus Deutschland, Österreich, der Schweiz, Frankreich und Spanien sowie Immunologen und Mikrobiologen eingeladen waren. Als Grund für die kurzfristige Einberufung gab Prof. G. Landbeck in seiner Eröffnungsrede „die alarmierenden und oft sensationellen Berichte in Medizin- und Tageszeitungen seit Beginn des Jahres" an. Zugleich stellte er fest, daß „spekulative und restriktive Schlußfolgerungen" für die Substitutionstherapie von Hämophilen keine Antwort darstellten, sondern „lediglich von der Ungewißheit ins Chaos führen" könnten.

Von diesem Gremium, dem Dr. Brackmann den Fall seines im Mai 1982 verstorbenen Bonner Patienten vortrug, sei insbesondere von den dort vertretenen Amerikanern Armstrong und Aledort gesagt worden, sie würden diesen nicht zu einem AIDS-Fall rechnen (Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 180).

Insgesamt konnte der Untersuchungsausschuß folgende Tatsachen zu diesem Fall ermitteln:

Zum Zeitpunkt des in Rede stehenden ersten Falles von AIDS bei einem Hämophilie-Patienten des Bonner Behandlungszentrums war weder ein AIDS-spezifischer Immundefekt bekannt, noch gab es einen spezifischen Test für die Diagnose „AIDS". Daher mußte die Diagnose nach klinischen Kriterien erfolgen.

Hierzu führte Prof. D. Armstrong, Memorial Sloane Kettering Cancer Center, New York/USA, bei dem 1. Rundtischgespräch im Juni 1983 in Frankfurt a. M. aus: Nach der CDC-Definition sei die Diagnose AIDS zu stellen, wenn eine Erkrankung vorliegt, die auf einen Defekt in der zellvermittelten Immunabwehr hinweist, ohne daß bei dem betroffenen Patienten eine Ursache für die verminderte Abwehr gegen diese Krankheit bekannt ist. Hierzu gehöre u. a. die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), sofern sie mit genügend verläßlichen Methoden gesichert sei (generell durch Histologie oder Kultur). In seinem Vortrag kritisierte Prof. Armstrong zwar die CDC-Definition als zu wenig differenziert und stellte eine eigene modifizierte Definition vor; er blieb jedoch dabei, daß das Auftreten einer PML an sich

bereits eine AIDS-definierende Infektion darstellt, wenn keine anderen prädisponierenden Faktoren vorliegen. Demgegenüber erklärte der Mikrobiologe Prof. Deinhardt auf dieser Konferenz, indem er auf den „Bonner Fall" Bezug nahm (Zitat aus den 1984 veröffentlichten Protokollen in englischer Sprache): „Ein Hämophilie-Patient mit multifokaler Leukoenzephalopathie, assoziiert mit chronisch aggressiver Hepatitis und partiellem Leberversagen, wurde irrtümlich als AIDS diagnostiziert (Lancet, Dez. 1983, S. 1370)". Tatsächlich hatte die AIDS-Arbeitsgruppe des BGA (Dr. J. L'age-Stehr, Dr. R. Kunze, Prof. Dr. M. A. Koch) die angegebene Veröffentlichung vorgenommen (Original in englischer Sprache): „Der 1. Hämophile mit AIDS starb 1982 mit einer histologisch nachgewiesenen („necropsy-proven") PML. (In Westdeutschland verwendete Faktor VIII-Konzentrate sind hauptsächlich US-amerikanischen Ursprungs)".

Frau Prof. Eibl vertrat in ihrer Zusammenfassung des 1. Rundtischgesprächs vom Juni 1983 zu diesem Fall die Ansicht (Zitat aus den 1984 veröffentlichten Protokollen in englischer Sprache): „Der Patient von Dr. Brackmann hatte eine PML, er hatte sechs Monate zuvor eine chronisch-aggressive Hepatitis — eine Non A/Non B-Hepatitis — entwickelt. Von diesem Patienten wurde in der Literatur unglücklicherweise berichtet, er habe AIDS gehabt. Dr. Brackmann selbst hätte große Zweifel bezüglich dieser Diagnose gehabt, und Dr. Aledort (Anm.: Mt. Sinai Medical Center, New York; med. Co-Direktor der US-amerikanischen Nationalen Hämophiliegesellschaft, der bei dem Rundtischgespräch anwesend war) teilte diese Zweifel und wies auf die Möglichkeit hin, daß bei solchen Patienten Alkoholkonsum zu dem generellen Problem beigetragen haben könnte. Er habe das Gefühl, jemand, der an Leberversagen und mit Leukoenzephalopathie versterbe, erfülle gegenwärtig nicht die AIDS-Kriterien. Dr. Armstrong habe zugestimmt, daß eine Lebererkrankung ein Risikofaktor für die Entwicklung einer PML sein könnte."

Auf die Frage des Vorsitzenden, wie der Verdacht des Alkoholmißbrauchs bei diesem Patienten zustande kam, erklärte der Zeuge Dr. Brackmann vor dem Untersuchungsausschuß: „Das kann ich nicht sagen." Bei der Diskussion über die Erkrankung des Patienten in der Neurologischen Klinik im Frühjahr 1983 „wurde natürlich auch gefragt — der Patient hat eine schwere Leberentzündung gehabt, hat eine langjährige Leberproblematik gehabt —, ob da eventuell auch Alkohol im Spiel sein könnte. Da ist sicherlich diese Frage gestellt worden. Er war starker Raucher. Da lag offensichtlich die Frage nahe: war er Alkoholiker? Aber wir haben nie gesagt: er ist Alkoholiker gewesen." (Wortprotokoll Nr. 27, S. 37)

Der Untersuchungsausschuß stellt fest, daß der „Bonner Patient" eindeutig sowohl nach den damaligen CDC-Kriterien als auch nach der modifizierten Definition von Prof. Armstrong die für die Feststellung „AIDS" geforderten Krankheitsmerkmale erfüllte. Damit kann nicht von einer „irrtümlichen" (so Prof. Deinhardt) oder „unglücklicherweise" erfolgten (so Frau Prof. Eibl) Veröffentlichung dieses Falles als AIDS-Fall gesprochen werden.

Ob auch eine — sechs Monate zuvor entwickelte — chronisch aggressive Hepatitis als Risikofaktor für eine PML anzusehen ist, erscheint zumindest fraglich, da bei keinem der bis 1983 nicht an AIDS, sondern an den Folgen einer chronischen Leberinfektion verstorbenen Hämophilie-Patienten (ca. 15 % der Todesfälle, s. o. 2.4.1) ein Fall von PML aufgetreten war. Die von Frau Prof. Eibl vorgenommene Anführung der Meinung eines mit der Krankenakte des Patienten nicht vertrauten Arztes, Dr. Aledort, als Beleg für die Möglichkeit, bei dem Patienten könnte für die Krankheitsentwicklung Alkohol eine Rolle spielen, muß vom Untersuchungsausschuß nach Einsicht in die vollständigen Krankenakten der Bonner Universitätskliniken, die mit Zustimmung der Witwe beigezogen wurden, als unverständlich und unseriös gewertet werden.

Aus den Krankenakten der Neurologie ergibt sich folgendes Bild:

1976 hatte der Patient einen Krankenhausaufenthalt wegen einer Hepatitis B bei damals normalem Blutbild, normaler Blutsenkungsgeschwindigkeit und normaler Milz. Im April/Mai 1981 hatte der Patient erneut eine Hepatitis mit erhöhten Leberwerten, die als Non A/Non B-Hepatitis diagnostiziert wurde. Im Juli 1981 wurde er im Krankenhaus aufgenommen wegen über 5 bis 6 Wochen andauernden Durchfällen verbunden mit starkem Gewichtsverlust. Ein Erregernachweis im Stuhl gelang nicht, die Durchfälle besserten sich während des Aufenthaltes spontan ohne spezifische Therapie. In der Anamnese wurde ein Konsum von 20 Zigaretten pro Tag angegeben, Angaben zu Alkoholmißbrauch wurden keine gemacht. Auffällig waren eine vergrößerte Milz, eine stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, erhöhte Leberwerte und erhöhte Gammaglobuline (Antikörper). Das Blutbild war unauffällig. Wegen der Hepatitis war dem Patienten Alkoholkonsum streng untersagt worden. Bei nachfolgenden Laboruntersuchungen blieb es bei der Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, bei stark vergrößerter Milz wurde eine Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie) diagnostiziert. Zeichen einer aktiven Hepatitis wurden nicht festgestellt. Wegen zunehmender neurologischer Symptomatik wurde der Patient im Februar 1982 in der Neurologie der Universität Bonn aufgenommen. Bei der Aufnahme wurde Alkoholkonsum verneint, bei einem Nikotinmißbrauch von 20 Zigaretten pro Tag. Während des stationären Aufenthaltes blieb die Blutsenkungsgeschwindigkeit immer stark beschleunigt, die Leukopenie (Verminderung der weißen Blutkörperchen) bestand fort. Hinzu kam eine relative Lymphopenie (Verminderung der Lymphozyten, einer Untergruppe der weißen Blutzellen). Zwei Tage vor seinem Tod stiegen die Leukozyten zum Normbereich an, bei gleichzeitigem Anstieg der Körpertemperatur auf 40 bis 41 °C. Die Todesursache laut pathologischem Sektionsbefund war zentrales und toxisches Herz-Kreislauf-Versagen bei Hirnmassenblutung und Lungenentzündung. Neuropathologisch wurde eine fortgeschrittene und weitausgedehnte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) festgestellt. Die PML wurde histopathologisch (Feingewebsuntersuchung) gesichert.

Aus den Krankenakten ergibt sich, wie vor dem Untersuchungsausschuß von Dr. Brackmann bestätigt wurde, eindeutig kein Anhalt für einen die Krankheit zumindest mitverursachenden Alkoholkonsum. Auf ausdrückliches Befragen des Zeugen Dr. H. H. Brackmann wurde dies dem Untersuchungsausschuß bestätigt. Entsprechend erklärte Frau Prof. L'age-Stehr bei dem 2. Rundtischgespräch 1984 anläßlich der erneuten Erörterung des in Frage stehenden Falles: „Über den ersten Patienten wollen wir wirklich nicht mehr diskutieren, darüber ist schon sehr viel Widersprüchliches geschrieben und sehr viel diskutiert worden. Dem Patienten ist nachgesagt worden, er hätte Alkohol getrunken und eine aggressive Hepatitis gehabt. Er ist tot, wir wissen nicht mehr, ob er (Anm.: spezifisch nachweisbar) AIDS gehabt hat. Nach den Definitionen der CDC wird jedoch derzeit eine autoptisch gesicherte multifokale Leukoenzephalopathie bei fehlender anderer Ursache für eine Immundefizienz als AIDS eingestuft."

Ausweislich der vom Untersuchungsausschuß beigezogenen Krankenakten der Klinik der Universität Bonn wandte sich Dr. Wilhelm Weise mit Schreiben vom 8. Februar 1984 an Prof. Dr. Hans Egli. Aufgrund einer Information über diesen Fall durch Frau Dr. L'age-Stehr hatten inzwischen die CDC das BGA mehrfach um Angabe der Namen der Firmen, mit deren Präparaten der Patient behandelt worden war, und der Chargennummern gebeten. In den Akten der von Dr. Brackmann geleiteten Hämophilie-Ambulanz befinden sich des weiteren eine „Epikrise" über die Krankengeschichte ohne Datum und danach der Entwurf eines Antwortschreibens an das BGA vom 14. Februar 1984, in dem auf den Brief von den CDC vom 30. Januar 1984 und das Anschreiben von Prof. Weise vom 8. Februar 1984 Bezug genommen wird. Im Schreiben sind die Firmen und die Chargennummern aller Präparate, die dem Patienten vor dem Eintritt seines Todes verabreicht wurden, aufgelistet. Am Schluß beschwert sich der Verfasser, daß der Patient „ohne wissenschaftlich exakte Informationen, vor allen Dingen im Hinblick auf immunologische Untersuchungen, . . . nach wie vor posthum als AIDS-Patient deklariert wird" und von Frau Dr. L'age-Stehr an die CDC gemeldet wurde. Es könne sich „nur um reine Spekulation der nur wissenschaftlich exakten Diagnose handeln".

Auch nach der Gegenüberstellung der Zeugen Prof. Hans Egli und Dr. Wilhelm Weise hat der Untersuchungsausschuß nicht feststellen könne, ob die Hämatologie (Hämophilie-Ambulanz) oder die Neurologie der Bonner Universität die vom BGA und den CDC zu diesem Fall gewünschten Unterlagen (insbesondere die sog. Epikrise) geliefert hat. Prof. Egli verwies zwar auf die (undatierte) „Epikrise" — die er bei seiner Zeugenvernehmung vorlegte —, konnte jedoch nicht belegen, daß diese tatsächlich ans BGA geschickt worden ist. Dr. Weise dagegen bestritt bei der Vernehmung, die Unterlagen erhalten zu haben, und machte deutlich, daß das BGA keine rechtliche Möglichkeit gehabt habe, die Herausgabe der Unterlagen zu erzwingen.

Angesichts der Bedeutung dieses ersten deutschen Falles bei Hämophilie-Patienten — der auf nationalen Hämophilie-Tagungen erörtert und auch international diskutiert wurde — erscheint die mangelnde Kooperationsbereitschaft der Bonner Hämophilie-Behandler mit dem BGA vor dem Hintergrund der Gefahrensituation sehr bedenklich.

Zur Überzeugung des Untersuchungsausschusses steht nach Auswertung der Krankenakten des „Bonner Patienten" fest, daß aufgrund der Klinik und der allgemeinen wie neuropathologischen Befunde es sich um einen Fall handelt, der alle Kriterien der Centers for Disease Control für das Krankheitsbild AIDS erfüllte. Der Patient gehörte zur AIDS-Risikogruppe der Hämophilen, hatte keine bekannten immunsuppressiven Vorerkrankungen oder Therapien, litt an Vorstadien des AIDS wie Splenomegalie (Milzvergrößerung), Leukopenie, langdauernde Durchfälle, Gewichtsverlust und hatte mit der PML eine histologisch gesicherte AIDS definierende opportunistische Erkrankung. Als weitere opportunistische Infektion kamen eine akute Zytomegalie-Virus-Infektion, die nur serologisch diagnostiziert wurde, und eine kulturell und autoptisch gesicherte Lungenentzündung mit opportunistischen bakteriellen Erregern hinzu. In seiner Vernehmung am 5. Mai 1994 bestätigte der Zeuge Dr. Brackmann, daß der betreffende Patient nach heutigen Erkenntnissen AIDS hatte.

In der von Prof. Landbeck geführten jährlichen Todesursachenstatistik bei Hämophilen ist dieser Fall bis 1989 als möglicher AIDS-Fall, der nicht endgültig gesichert sei, geführt. In den Jahren 1990/91 erscheint der Fall ohne diese Anmerkung, aber noch in Klammern gesetzt in der Statistik. Erst die Statistik von 1992 weist ihn ohne Einschränkung als AIDS-Fall aus.

Dr. Ries publizierte den Fall schließlich 1985 in der Zeitschrift „Nervenarzt", Heft 56, Seite 442 bis 448, nachdem er mehrfach — auch von Prof. Dr. Egli — zur Überarbeitung angehalten wurde.

Exkurs: 1. Rundtischgespräch, Juni 1983

Dr. Johanna L'age-Stehr und Prof. Dr. Meinrad Koch, die als Vertreter des BGA bei dem 1. Rundtischgespräch anwesend waren, hielten in ihrem Dienstreisebericht fest: „Während Dr. Armstrong, New York, ein düsteres Bild der AIDS-Epidemie unter Homosexuellen und Drogenabhängigen zeichnete, wurde von Dr. Aledort, New York, der ein Hämophilie-Zentrum leitet, die Situation fast beschönigend dargestellt." Schlußfolgerung des Rundtischgespräches war für sie, „daß zu den bekannten Risiken der Substitutionstherapie bei Hämophilie A und B das Risiko einer möglichen Infektion mit dem Erreger von AIDS hinzugekommen ist. . . . Das Ausmaß dieser möglichen Gefährdung wurde von den Wortführern der Hämophilie-Zentren als zu vernachlässigend beurteilt." Die BGA-Mitarbeiter schlossen mit der Anmerkung, daß die bisher bekannt gewordenen AIDS-Fälle bei Hämophilen vorläufig als reine Verdachtsfälle und somit bedeutungslos abgetan wurden.

MR Dr. Helmut Göing, der für das BMJFG an der Sitzung teilgenommen hatte, unterrichtete in einer

Ministervorlage darüber, daß „gesicherte AIDS-Erkrankungen bei Blutern in 12 bis 15 Fällen in den USA" beobachtet worden waren, im deutschsprachigen Raum dagegen kein einziger Fall, obwohl etwa die Hälfte der ca. 6000 deutschen Hämophilen laufend mit meist aus den USA stammenden Faktor VIII-Präparaten substituiert werde. Auch wenn die Untersuchungen der Bluter keinen sicheren Hinweis auf das Bestehen einer AIDS-Erkrankung oder eines -Verdachtes gäben, sei eine „erhöhte Aufmerksamkeit auf die Übertragungsgefahr durch Blutprodukte am Platze". Die Einführung von Verdachtsmeldungen im Sinne des Bundesseuchengesetzes hielt er nicht für angebracht.

2.4.2.3.2 Kenntnisstand des BGA im Jahr 1983

Dem BGA (hier vor allem dem RKI) waren zum Zeitpunkt der Stufenplansitzung am 14. November 1983 mehrere AIDS- bzw. AIDS-Verdachtsfälle mit ersten Erkrankungszeichen bzw. spezifischen Laborveränderungen bei Hämophilen und Empfängern von Blutprodukten bekannt:

— der oben geschilderte Fall eines im Mai 1982 verstorbenen und im April 1983 an das RKI gemeldeten Bonner Hämophilie A-Patienten, der mehrere AIDS definierende Erkrankungen aufwies;

— die zwei Fälle von Patienten mit AIDS-Verdacht, die von Prof. Pohle bzw. Frau Prof. Helm im Rahmen der 1. AIDS-Kommissions-Sitzung am 20. April 1983 vorgestellt worden waren (s. o. 2.4.2.2).

Für den Kenntnisstand des BGA ist vorweg von Bedeutung, daß das ohnehin bekannt schlechte Meldeverhalten zahlreicher Ärzte im Falle von AIDS noch dadurch beeinträchtigt war, daß — wie das BGA (A I, A III 1, D 1) selbst mit Schreiben vom 13. April 1983 dem BMJFG berichtet hatte — „das Krankheitsbild des AIDS in der Bundesrepublik Deutschland den behandelnden Ärzten noch weitgehend unbekannt (war) und die notwendige Diagnostik nur an wenigen Stellen durchgeführt (wurde)." Daß keine Fälle von AIDS bei Hämophilen in Deutschland gemeldet waren, hieß deshalb nicht, daß keine aufgetreten waren!

In der Zeit bis zum August 1983 gingen an das RKI folgende drei Fallberichtsbögen:

— Im Sommer 1983 der Fall eines 11jährigen Hämophilie A-Patienten, der bis März 1982 nur Immuno-, danach Behring-Präparate erhalten hatte und eine seit einem halben Jahr bestehende chronische Lymphknotenschwellung an mehr als drei Lymphknotenregionen mit Splenomegalie sowie eine außergewöhnlich niedrige T4-T8-Ratio von 0,24 aufwies.

— Am 7. Juli 1983 erging die Meldung eines am 7. Juni 1983 verstorbenen achtjährigen Mädchens, das im Dezember 1982 sowie im Januar 1983 Blutprodukte unbekannter Form erhalten hatte. Neben einer Soor-Ösophagitis und einer Streptokokken-Infektion sowie einer Pneumonie zeigten sich bei ihr sämtliche unspezifische Erkrankungszeichen, die auf AIDS hindeuteten, wie Nachtschweiß, Fieberschübe, deutliche Gewichtsabnahme, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie und Hautveränderungen. In den letzten Krankheitswochen zeigte sich eine relative Lymphopenie im Blutbild.

— Am 16. August 1983 erfolgte die Meldung eines Hämophilie A-Patienten mit einer Pneumonie bei hohem Zytomegalie-Antikörper-Titer, erniedrigter T4-T8-Ratio (O, 78) und einer chronischen Hepatitis als Symptomen. Der Patient wies laut Arztbericht keine Reaktion im Multitest Mérieux auf (fehlende zelluläre Immunität). Der Patient litt seit acht Monaten an Fieberschüben, Nachtschweiß, leichtem Gewichtsverlust sowie multiplen Lymphknotenschwellungen und einer Hepatosplenomegalie.

Diese insgesamt sieben dem BGA bekannten AIDS-Erkrankungs- bzw. Verdachtsfälle fanden in der Stufenplansitzung vom 14. November 1983 in der hier ausgeführten Deutlichkeit jedoch keine Erwähnung, stattdessen war lediglich von vier Verdachtsfällen die Rede, von denen kein einziger „gesichert" sei.

Neben den gemeldeten (Verdachts-) Fällen existierten nach Auffassung des Untersuchungsausschusses weitere AIDS-Verdachtsfälle, die aber dem BGA nicht gemeldet wurden.

Besonders auffällig erscheint der Fall eines Hamburger Hämophilie A-Patienten, der erst nachträglich im Jahre 1993 in die AIDS-Statistik aufgenommen wurde. Dies veranlaßte den Untersuchungsausschuß, diesem Fall besondere Aufmerksamkeit zu widmen, weil nicht nachvollziehbar war, aufgrund welchen Erkenntniszuwachses die späte Meldung erfolgte.

Die Auswertung der Krankenunterlagen und die Vernehmung der behandelnden Ärzte dieses Patienten ergab folgenden Sachverhalt:

Der Patient wurde am 22. Februar 1983 stationär aufgenommen. Bei bekannter Hämophilie A und rezidivierender Hepatitis wurden als klinisch führende Symptomatik blutige Durchfälle ermittelt. Darüber hinaus bestand seit drei Wochen Fieber von 39 ° C, infolgedessen sich der Allgemeinzustand sehr verschlechterte.

Dem ärztlichen Verlegungsbericht der interdisziplinären Station an die hämatologische Abteilung ist zu entnehmen, daß sich der weiterhin verschlechternde Allgemeinzustand und die Befundkonstellation sicherlich nicht allein durch die bestehende Verdachtsdiagnose „Colitis Ulcerosa" erklären ließen. Darüber hinaus wurde eine lymphatische Systemerkrankung oder eine AIDS-Erkrankung vermutet.

Trotz der weiterhin bestehenden schwerwiegenden Symptomatik einer Enterokolitis mit schleimig blutigen Durchfällen, vorübergehenden Sehstörungen, verminderten Leukozyten und Lymphozyten sowie einer massiven Gewichtsabnahme wurde der Patient weiterhin auf die Diagnose Colitis Ulcerosa behandelt.

AIDS-spezifische Untersuchungen, wie z. B. T4-T8-Ratio oder feingewebliche Lymphknotenuntersuchungen, wurden nicht vorgenommen.

Der Patient verstarb am 16. Mai 1983. Als Todesursache wurde ein toxisches Megakolon angegeben.

Obwohl der AIDS-Verdacht auch vom Stationsarzt der hämatologischen Abteilung wiederholt wurde und die offiziell angegebene Todesursache auch intern als unsichere Diagnose galt, unterblieb damals eine Meldung an das BGA. Der Stationsarzt Dr. Randolf Reusse erklärte bei seiner Vernehmung:

„Ich glaube nicht, daß wir damals oder daß irgend jemand behaupten kann, daß wir von einer festen, klaren Diagnose ausgegangen sind: dieser Mann hat eine Colitis und kriegt ein toxisches Megakolon, und das ist es, sondern da waren sicherlich eine Reihe von Dingen, die wirklich nicht paßten."

Der Zeuge Dr. Bernd Eichmann, der als erster die AIDS-Verdachts-Diagnose gestellt hatte, kommentierte den ärztlichen Abschlußbericht bei seiner Zeugenvernehmung wie folgt:

„Man muß da auch sagen, daß die Hämatologen nicht viel zu dem Krankheitsbild sagen konnten und selbst ratlos waren. Es ist eben so, daß als Todesursache ... eine Komplikation der Erkrankung aufgeführt wird, derentwegen wir ihn als ... gebessert oder geheilt auf die Hämatologie gelegt haben. Meine Diagnose war, eine Darmentzündung ist es nicht, und 14 Tage später verstirbt er dort, und hier steht als Todesursache „toxisches Megakolon", was eine tödliche Komplikation dieser Erkrankung ist."

Bemerkenswert erscheint dem Untersuchungsausschuß, daß hier ebenso wie bei dem ersten Bonner Fall eine rechtzeitige und angemessene Meldung durch Hämophilie-Behandler unterblieb. Die 1983 erfolgten Verdachtsmeldungen kamen ausschließlich von Ärzten außerhalb des Fachbereichs der Hämatologie/Hämophilie.

Dieser Hintergrund sowie die Tatsache, daß sich im Oktober 1983 die auf dem 14. Hämophilie-Symposion versammelten Hämophilie-Behandler bei der Ursache der gehäuft auftretenden Immundefekte bei ihren Patienten auf die Sprachregelung einer „erworbenen Immun**regulationsstörung**" (statt „Immun**defekt**") einigten, machen für den Untersuchungsausschuß deutlich, daß dieser Teil der Ärzteschaft bewußt oder unbewußt konkrete Hinweise für die AIDS-Gefährdung ihrer Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht wahrnahm.

Nach den Erkenntnissen des Untersuchungsausschusses ist davon auszugehen, daß es in der Bundesrepublik Deutschland bereits im Jahre 1983 darüber hinaus AIDS-Fälle gab, die jedoch aus verschiedenen Gründen nicht bis zum BGA gemeldet wurden. Beispielhaft sei hier ein dem Untersuchungsausschuß vorliegender authentischer Vermerk vom 13. Juni 1983 über das „FDA-Recall Recommendation Meeting, June 9, 1983" erwähnt, in dem ein FDA-Direktor wie folgt zitiert wird: „Dr. ... mentioned that although no cases of AIDS in hemophiliacs had been officially reported in Europe, the clinic director in Heidelberg has informally reported two such cases to him"!

2.4.2.4 Stufenplanverfahren betreffend AIDS-Übertragung durch Faktor VIII-Produkte in den Jahren 1983/1984

2.4.2.4.1 Einleitung des Stufenplanverfahrens

Wegen einer Anfrage der Food and Drug Administration (FDA) an die deutsche Botschaft in Washington/USA, ob die Bundesrepublik ein Einfuhrverbot von Blutkonserven aus den USA wegen des dortigen Auftretens von AIDS — ähnlich wie Frankreich — erwäge, bat Prof. Dr. Steinbach per Fernschreiben vom 20. Juli 1983 das BGA und das PEI um Prüfung, „ob aus fachlicher Sicht Erkenntnisse vorliegen, die die Voraussetzungen des § 5 oder § 6 Abs. 1 AMG erfüllen". Dies wurde von der Leiterin des Referates R 1 (Allgemeines Verwaltungsrecht, Umweltrecht), ORRn Hielscher, zum Anlaß genommen, bei der Abteilung „Arzneimittelverkehr" (G V) des Instituts für Arzneimittel (= G-Institut) im BGA anzuregen, im Rahmen eines Stufenplanverfahrens tätig zu werden. Unter Hinweis auf die Absicht des Amtes, mit den pharmazeutischen Unternehmern, die aus Blutplasma Fertigarzneimittel herstellen, im Rahmen des Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe I, in einen Informationsaustausch einzutreten, antwortete der BGA-Präsident dem BMJFG am 12. August 1983, ein totales Einfuhrverbot werde derzeit nicht in Betracht gezogen; es werde aber geprüft, „ob in Zukunft aus den USA stammendes Material nur dann in der Bundesrepublik Deutschland in Verkehr gebracht werden darf, wenn es entsprechend den einschlägigen Richtlinien der FDA in den USA vertrieben wird oder vertrieben werden könnte."

Bei einer Besprechung am 7. September 1983 im Robert-Koch-Institut (A-Institut), an der dessen Direktor, Prof. Dr. Weise, und die Mitarbeiter von G V, Dr. Thiele und der inzwischen verstorbene Dr. Stockhausen, teilnahmen, wurden ausweislich des von Letztgenanntem verfaßten Vermerks das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Faktor VIII-Präparaten und das Risiko durch andere Zubereitungen aus Humanblut erörtert. Dort heißt es:

„Das Risiko der Übertragung des AIDS-Erregers auf Grund der genannten Ursache (d. h.: Spenden von infizierten Fixern und Homosexuellen) wird z. Z. für die BRD auf 1:1000 geschätzt. Hochkonzentrierte Faktor VIII-Konzentrate stellen die eigentliche Gefahrenquelle dar, weil bei ihnen das Blut von vielen Spendern (auf Poolgröße 1 000 bis 10 000 Liter) eingeht. Neben Faktor VIII (erste Priorität) könnten noch Fibrinogen-Präparate (zweite Priorität) und andere Blutgerinnungsfaktoren (II, VII, IX, XIII) (dritte Priorität) eine Rolle spielen."

Daß „anderen Blutgerinnungsfaktoren", also insbesondere Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB, Faktor IX), nur „dritte Priorität" eingeräumt wurde, ist kaum erklärbar vor dem Hintergrund, daß der Leiter des RKI, Prof. Wilhelm Weise, bereits 1979 in seinem Artikel „Hepatitisübertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs" (Bundesgesundheitsblatt 22 Nr. 6/7; s. o. 2.2.2.1) ausdrücklich auf die besondere Infektionsgefahr durch diese Präparate aufmerksam machte: „Immerhin ist

deutlich erkennbar, daß die Verwendung sogenannter Hochpool-Konzentrate eine durchschnittliche Hepatitis-Rate von 40 % bedingen, wobei die Prothrombinkomplexpräparate (Faktor IX) doppelt so häufig Hepatitis verursachen wie Faktor VIII-Konzentrate." In diesem Artikel wies er auch auf den gegenüber einer Therapie mit Faktor VIII-Präparaten wesentlich größeren Patientenkreis für die Prothrombinkomplex-Präparate hin, insbesondere Patienten der operativen Fächer (z. B. der Kardio-Chirurgie) und der Hämodialysestationen.

Es ist nicht ersichtlich, wer auf diese Problematik hinwies und ob sie im Blick auf die Einleitung eines Stufenplanverfahrens diskutiert wurde. Dies konnte auch bei Vernehmung des Zeugen Dr. Wilhelm Weise nicht aufgeklärt werden.

In dieser Besprechung wurden der Stand der Entwicklung im Ausland (Frankreich, Belgien, Niederlande, Österreich, Schweiz, Skandinavien und USA) vorgestellt und als mögliche Maßnahmen für Deutschland

— die Verkleinerung der Poolgröße bei der Herstellung (die wesentlich preisgünstiger sei und es praktisch ermögliche, auf Importe zu verzichten),

— der Verzicht auf Blutimporte aus Gebieten mit hoher AIDS-Inzidenz,

— die Entwicklung von Sterilisierungsverfahren, die den „Erreger ausschalten",

— die Förderung der Entwicklung gentechnisch hergestellter Faktor VIII-Produkte

genannt.

Am 13. September 1983 fand im BGA unter Vorsitz des Präsidenten Prof. Dr. Karl Überla eine Besprechung statt, deren Ergebnisse Dr. Stockhausen (G V 43) am 16. September 1983 in einem Vermerk festhielt. Danach führten Prof. Dr. Weise (A) und Prof. Dr. M. Koch (A I) in einem Sachstandsbericht zum Risiko der AIDS-Übertragung durch Blutzubereitungen aus, das größte Risiko werde bei Faktor VIII-haltigen Arzneimitteln für Hämophile gesehen, von „geringerer Bedeutung" seien andere Blutgerinnungsfaktoren (Faktor II, IX, XIII, Fibrinogen), und „kaum ein Risiko" bestehe bei Bluttransfusionen. Ein sicherer AIDS-Fall in dieser Patientengruppe sei bislang in der Bundesrepublik Deutschland nicht bekannt geworden. Bei dieser Besprechung wurde der Termin für die öffentliche Sondersitzung im Rahmen des Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe II, festgelegt und deren Vorbereitung, insbesondere die Unterrichtung der Gutachter, der pharmazeutischen Unternehmer und Stufenplanbeteiligten, abgestimmt. Angestrebtes Ziel der Sondersitzung sei die Erarbeitung der Grundlagen einer Rechtsverordnung für die Einführung einer Standardzulassung verbunden mit einer Chargenprüfung im Sinne einer kontrollierten Chargenfreigabe für Blutzubereitungen. Dem BMJFG solle drei Wochen nach der Sondersitzung über deren Ergebnis zur Vorbereitung einer entsprechenden Rechtsverordnung berichtet werden.

Wie es binnen weniger Tage zu der Entscheidung, Gefahrenstufe II auszurufen, kam, konnte durch den Untersuchungsausschuß nicht aufgeklärt werden.

Ebensowenig war zu ermitteln, weshalb das Stufenplanverfahren sich auf die Faktor VIII-Präparate beschränken sollte und die Gefährdung der Bevölkerung durch Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB) als „von geringer Bedeutung" eingestuft wurde. Die Anwendung dieser Gerinnungsfaktor-Präparate beschränkt sich — im Gegensatz zu Faktor VIII — nicht auf die homogene Patientengruppe der Hämophilen. Ihr weit gefächerter Einsatz erfolgt oft nur einmalig bei Notfällen oder Operationen, die Empfänger sind — im Gegensatz zu den Hämophilen — einer Nachsorgeuntersuchung auf mögliche Infektionsübertragungen oft nicht zugänglich. Damit stellen gerade diese Präparate, wenn mit „AIDS-Erregern" verunreinigt, eine erhebliche, kaum kontrollierbare Gefahrenquelle dar.

Mit Schreiben vom 26. September 1983 lud das BGA die Pharmaunternehmen sowie die Blutspendezentralen des DRK und der Universitäten mit dem Betreff „Abwehr von Arzneimittelrisiken, Stufe II — hier: Übertragung des „erworbenen Immundefektsyndroms", AIDS (acquired immune deficiency syndrome) durch Humanarzneimittel, die den Blutgerinnungsfaktor VIII enthalten" zur Sondersitzung gem. § 63 AMG für den 14. November 1983 unter Beifügung eines Fragenkatalogs ein. Mit den neun Fragen, zu denen bis zum 15. Oktober 1983 schriftlich Stellung genommen werden sollte, erbat das BGA Angaben über die Länder, in denen das/die Arzneimittel zugelassen ist/sind einschließlich des Zeitpunktes des Inverkehrbringens, über die angewandte mittlere und maximale Dosierung des/der Fertigarzneimittel/s aufgeschlüsselt nach Behandlungszentren, über die Abgabezahlen pro Land und Jahr seit dem Zeitpunkt des Inverkehrbringens einschließlich abgegebener Muster, über die in Eigenverantwortung durchgeführten und vorgesehen Maßnahmen zur Risikominderung, über die Herkunft des für die Herstellung verwendeten Humanplasmas, bei Herstellung eines Plasmapools von 1 000 bis 10 000 l Größe auch, ob Materialien aus unterschiedlichen geographischen Epidemiegebieten verwendet werden, und über Verfahrensschritte, die eine mögliche Kontamination mit infektiösen Agenzien vermindern sowie die Vorlage der verwendeten Packungsbeilage/n und Beschriftung der Behältnisse und aller national und international bekanntgewordenen Berichte über unerwünschte Wirkungen der durch die Präparate übertragenen Agenzien einschließlich „AIDS" sowie eine bewertende Stellungnahme zu Inzidenz und Schwere der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Ebenfalls am 26. September 1983 wurden die Mitglieder des Stufenplans Inland und Ausland sowie am 29. September 1983 die Mitglieder der Zulassungskommission A für Medikamente und der AIDS-Kommission des BGA eingeladen, denen die Teilnahme an der Sondersitzung anheimgestellt wurde. Auf Wunsch der Deutschen Hämophiliegesellschaft wurde auch Prof. Dr. Hans Egli mit Schreiben vom 10. November 1983 die Teilnahme als Vertreter der Öffentlichkeit anheimgestellt, der sich — da ihm nicht die Stellung eines Sachverständigen des BGA einge-

räumt wurde (so seine Zeugeneinlassung vor dem Untersuchungsausschuß) — durch Dr. Hans Hermann Brackmann vertreten ließ. Als Gutachter des BGA wurden eingeladen: Prof. Eggers (Virologie, Universität Köln), Prof. Hässig (SRK-Blutspendedienst), Privatdozentin Dr. Eilke Helm (Universität Frankfurt a. M.), Prof. Kalden (Klinische Immunologie, Erlangen), Prof. G. Landbeck, Prof. Klaus Schimpf, Privatdozent Dr. Wolfgang Schramm und Prof. Reiner Thomssen (Hygieneinstitut der Universität Göttingen). Diese erhielten am 31. Oktober 1983 die vorläufige Tagesordnung der Sondersitzung mit dem federführend von Dr. Wilhelm Weise (A III 1) erarbeiteten Fragenkatalog des BGA, Kopien der Packungsbeilagen der Faktor VIII-Präparate und den zusammenfassenden Stellungnahmen der marktführenden Unternehmen zum Risiko-Nutzen-Verhältnis zugesandt. Bis auf Prof. Eggers nahmen alle Gutachter an der Sondersitzung teil.

Noch vor der Sondersitzung des BGA fand am 25. Oktober 1983 im BMJFG ein „Abstimmungsgespräch über gesundheitspolitische Maßnahmen im Zusammenhang mit AIDS" statt. Auf wessen Betreiben dies geschah, konnte anhand der dem Untersuchungsausschuß zur Verfügung stehenden Akten und der Zeugenvernehmungen nicht ermittelt werden.

Das BGA gab einen einleitenden Sachstandsbericht zu AIDS und möglichen Maßnahmen. Erneut wurde als wahrscheinlicher Erreger ein Virus angegeben und als Form der Übertragung — ähnlich wie Hepatitis B — auf infektiöses Blut oder Blutprodukte und damit als gefährdete Personen auf „Empfänger von Faktor VIII- und IX-Konzentraten" und „Empfänger von Transfusionen" hingewiesen. Das größte Risiko wurde bei der Anwendung von Faktor VIII-Präparaten gesehen (Inzidenz 10^{-3} bis 10^{-4}), anderen Gerinnungsfaktoren eine geringere Bedeutung zugemessen und kaum ein Risiko bei Bluttransfusionen gesehen. Für die weitere Entwicklung wurde als „worst case"-Hypothese eine Verbreitung von AIDS wie die Hepatitis B-Virusinfektion, d. h. 5 bis 8 % der Wohnbevölkerung, für möglich gehalten. Als Maßnahmen zur Verhütung und Bekämpfung von AIDS empfahl das BGA u. a. eine Kohortenstudie unter Einbeziehung von Hämophilen, die mit Faktor VIII-Präparaten behandelt werden, und Benachrichtigung der Blutspendedienste, damit möglicherweise kontaminierte Blutmengen oder -präparate vernichtet werden; die Einleitung der Meldepflicht und weiterer seuchenrechtlicher Maßnahmen wurde nicht für angemessen gehalten.

In einer Pressemitteilung des BMJFG wurde anschließend über diese Zusammenkunft berichtet. Die Gruppe „hochqualifizierter Fachleute", zu der Vertreter der Bundesärztekammer, der Deutschen Krankenhausgesellschaft, wissenschaftlicher Fachgesellschaften, Vertreter des Blutspendedienstes und des öffentlichen Gesundheitsdienstes gehörten, hätten „übereinstimmend festgestellt", daß derzeit keine seuchenhygienischen Maßnahmen notwendig seien. AIDS beschränke sich bislang offenbar streng auf bestimmte Risikogruppen (ohne Hämophilie-Patienten oder Transfusionsempfänger zu erwähnen!). Ob es durch einen spezifischen Erreger ausgelöst werde, sei nicht bekannt. Eine Übertragung von AIDS durch Blutspenden oder Medikamente, die auf Blutbasis beruhen, „erscheint nach dem gegenwärtigen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse praktisch so gering zu sein, daß bei den üblichen Vorsichtsmaßnahmen im Blutspendewesen kein Anlaß zu Befürchtungen einer Verbreitung von AIDS über die Risikogruppen hinaus besteht".

Zur Entstehung dieser Pressemitteilung wurde der Zeuge Prof. Dr. Manfred Steinbach befragt. Er erklärte, an ihrer Erstellung nicht mitgewirkt zu haben. Der Entwurf sei von Prof. Deinhardt gefertigt worden, weil er in seiner Eigenschaft als Vorsitzender der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten darum gebeten hatte, dies machen zu können. Korrekterweise hätte eine solche Pressemitteilung vom Ministerium erstellt werden müssen. Dies sei sicherlich kein üblicher Vorgang. Inhaltlich hält der Zeuge die Presseerklärung mit Blick auf das damals laufende Stufenplanverfahren und den damit verbundenen begründeten Verdacht für widersprüchlich.

Unter Bezugnahme auf die Einladung zur Sondersitzung im Rahmen des Stufenplanverfahrens wandte sich am 25. Oktober 1983 die Immuno GmbH an den Präsidenten des BGA und wies darauf hin, daß das angenommene neue Risiko AIDS auch für andere als Arzneimittel mit Faktor VIII-Gehalt zutreffe. Die Unterzeichner, Dr. A. Kaeser und Dr. J. Schuster, bezogen sich auf eine Mitteilung der CDC in MMWR vom 9. September 1983, daß 1 % der an AIDS Erkrankten Bluttransfusionen erhalten hätten und Einzelfallberichte über Erkrankungen an opportunistischen Infektionen nach Verabreichung von Blutkonserven vorlägen. Sie machten darauf aufmerksam, daß — ein durch Faktor VIII-haltige Arzneimittel übertragbares infektiöses Agens unterstellt — dieses erst recht in bestimmten Blutkonserven und Frischplasma enthalten sein muß, da sie als Basispräparate dienten. Sie fuhren fort:

> „Da uns bis jetzt nicht bekannt ist, ob durch das BGA bereits ein Stufenplanverfahren für andere Blutzubereitungen als Faktor VIII-Präparate eingeleitet worden ist, haben wir uns erlaubt, Sie auf den oben ausgeführten Sachverhalt aufmerksam zu machen."

Die Antwort von Prof. Dr. Überla ist dem Untersuchungsausschuß — trotz des auf dem Schreiben der Firma Immuno verfügten Schlußzeichnungsvorbehalts — nicht bekannt. Das BGA hat diesen Hinweis nicht zum Anlaß genommen, das eingeleitete Stufenplanverfahren zu erweitern oder neue Stufenplanverfahren für andere aus Blut und Plasma hergestellte Humanarzneimittel alsbald einzuleiten.

Auf die Frage, warum dies nicht geschehen ist, erklärte z. B. Prof. Gottfried Kreutz, Abteilungsleiter G V im BGA, bei seiner Vernehmung (Wortprotokoll Nr. 29, S. 221):

> „Es war bekannt, daß es durch Blutprodukte zur Übertragung von HIV-Infektionen kommen kann. Das war sicher nicht eingeschränkt auf einige wenige oder einzelne Blutprodukte, sondern das war ein Problem, das der ganzen Substanzgruppe ei-

gen war. Von daher bestand natürlich die Notwendigkeit, diese Produktgruppe unter Bedingungen in den Verkehr zu bringen, daß Infektionen so gut wie möglich verhindert werden konnten. Im Amt war seinerzeit entschieden worden, daß man am Beispiel des Faktors VIII die Maßnahmen durchführt, damit den Stand des Wissens quasi festsetzt, und das gleichzeitig unter der Voraussetzung, daß eben entsprechende Produkte entsprechend behandelt werden sollten."

Der frühere BGA-Präsident Prof. Dieter Großklaus erklärte dazu als Zeuge vor dem Untersuchungsausschuß, daß mit dem Verfahren für Faktor VIII-Präparate „ein wissenschaftlich begründeter und jeweils am aktuellen Kenntnisstand orientierter Standard gesetzt worden war oder ist, der für andere Faktorenkonzentrate ebenfalls galt".

2.4.2.4.2 Sachanhörung am 14. November 1983

Als Hersteller von Faktor VIII-haltigen Blutprodukten nahmen Vertreter der Firmen Alpha, Armour, Beecham, Behringwerke, Eurim, Hoechst, Hormonchemie, Intersero, Immuno, Medac, Mérieux, Nordisk, Rhône Poulenc, Schering, Schwab, Serlac und Travenol/Cutter sowie des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI), mehrerer DRK-Landesverbände, der Universität Bonn, des Katharinenhospitals Stuttgart und der Unversitätsklinik Frankfurt a. M. an der öffentlichen Anhörung am 14. November 1983 in Berlin teil.

Der Ablauf der Anhörung, die vom Präsidenten des BGA, Prof. Dr. Überla, am 14. November 1983 geleitet wurde, ergibt sich aus folgender Tagesordnung:

„1. Begrüßung, Verfahrensfragen
2. Sachstandsbericht (Bundesgesundheitsamt)
3. Einleitende Stellungnahme der pharmazeutischen Unternehmer
4. Sachanhörung
   4.1 Infektionsrisiko
      — Hepatitis
      — AIDS
      — CMV
      — sonstige Infektionserreger
   4.2 Allergische Reaktionen
   4.3 Toxische Reaktionen
   4.4 Gewährleistung der Faktor VIII-Aktivität
   4.5 Spenderauswahl
   4.6. Pharmazeutische Qualität, Herstellung, Prüfmethoden
   4.7 Nutzen und Alternative
5. Schlußvorträge"

Den Sachstandsbericht des BGA trug Dr. Wilhelm Weise vor. Er führte aus, daß die Substitutionstherapie der Hämophilie-Patienten zunächst mit dem Ziel durchgeführt wurde, akute, lebensbedrohliche Blutungen zu beherrschen. Nachdem größere Mengen von Plasmaderivaten zur Verfügung standen, war die Möglichkeit gegeben, durch eine Faktor VIII-Dauertherapie schwere Körperbehinderungen zu verhindern und damit nicht nur die Überlebenschance, sondern auch die Lebensqualität von Blutern entscheidend zu bessern. Als „gravierende Nebenwirkungen" der Substitutionstherapie benannte er die Übertragung der Hepatitis vom Typ B und Non A/ Non B. Das Hepatitisrisiko, von dem in Abhängigkeit von der Dosierung der Blutprodukte bis zu 100 % der Hämophilie-Patienten betroffen sind, hänge unmittelbar mit der Größe des Plasmapools, der als Ausgangsmaterial für die Faktor VIII-Fraktionierung dient, zusammen. Nach den eingereichten Unterlagen variiere die Größe dieses Plasmapools von weniger als 5 Litern bis zu 10 000 Litern. Die vorgelegten Unterlagen machten zudem deutlich, daß mehr als 90 % der in den Verkehr kommenden Chargen von Faktor VIII-Konzentraten unter Verwendung ausländischen, vorwiegend US-amerikanischen Humanplasmas hergestellt würden.

Als weitere Infektionsrisiken gab Dr. Weise die Übertragung von Zytomegalie- und anderen bekannten Viren mittels Plasmaprodukten an. Neben diesen sei in letzter Zeit ein weiteres Risiko für Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten erkennbar geworden. Es handele sich um die Übertragung des oder der infektiösen Agenzien, die das erworbene Immun-Defekt-Syndrom bedingen. Da spezifische AIDS-Marker bisher nicht gefunden werden konnten, könne sich die Diagnose nicht auf Laborparameter stützen.

Als Risikogruppen wurden u. a. von ihm „Hämophilie-Patienten und Transfusionsempfänger" genannt. Die Epidemiologie des AIDS lasse Vergleiche mit der Hepatitis B zu. Die Übertragung scheine vorwiegend parenteral anläßlich sexueller Kontakte mittels Blut und Körperflüssigkeit zu erfolgen, jedoch sei die Virulenz dieses Agens wesentlich geringer als die des Hepatitis B-Virus. Nach Einschätzung des Berichterstatters erfordere die Manifestation einer AIDS-Erkrankung das Wirken zusätzlicher Risikofaktoren. Dr. Weise teilte mit, daß AIDS in den USA bei insgesamt 18 Hämophilie-Patienten beobachtet wurde, wobei zwei dieser Patienten zu anderen Risikogruppen gehörten, so daß 16 Hämophile, die sämtlich Faktor VIII-Hochkonzentrate erhalten haben, übrig blieben.

Unter den in der Bundesrepublik Deutschland beobachteten Fällen von AIDS sei bisher kein sicherer Fall eines Hämophilie-Patienten oder im Zusammenhang mit Bluttransfusionen beschrieben worden. Bei drei Hämophilie A-Patienten bestehe ein erheblicher Verdacht auf das Vorliegen von AIDS, wobei ein Patient bereits verstorben sei.

Er führte abschließend aus, weltweit würden seit langem Anstrengungen unternommen, bei der Fraktionierung von Humanplasma mit dem Ziel der Faktor VIII-Gewinnung Verfahren zu entwickeln, die es gestatten, eine hohe gerinnungsphysiologische Aktivität zu garantieren und gleichzeitig mögliche Kontaminationen mit Infektionserregern zu beseitigen oder zu minimieren. Neben physikalischen und chemi-

schen Methoden habe insbesondere bei der Faktor VIII-Herstellung die Thermoinaktivierung erhebliche Bedeutung erlangt.

Bevor in die eigentliche Sachanhörung eingetreten wurde, erhielten als Vertreter des BPI Dierk Meyer-Lüerßen und als Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusionen Prof. Seidl Gelegenheit zu einer einleitenden Stellungnahme. Für die im BPI vertretenen Hersteller von Faktor VIII-Präparaten streifte Meyer-Lüerßen kurz die historische Entwicklung der Hämophiliebehandlung und ging auf die Nebenwirkungen der Therapie — wie Virushepatitis-Übertragungen und Unverträglichkeitsreaktionen — ein, die allerdings durch die Weiterentwicklung der Produkte, z. B. Reinigung, und die diagnostischen Fortschritte bei der Spenderauswahl laufend reduziert worden seien. Ein Kausalzusammenhang zwischen der Verabreichung von Faktor VIII-Konzentraten und der Übertragung von Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren sei bisher nicht nachgewiesen. Zum potentiellen AIDS-Übertragungsrisiko stellte er darauf ab, daß im Zeitpunkt der Anhörung „kein **gesicherter** Hämophilie-AIDS-Fall" in der Bundesrepublik Deutschland aufgetreten ist, obwohl 90 % der in Deutschland verbrauchten Faktor VIII-Konzentrate entweder direkt aus den USA importiert oder aus US-Plasma hergestellt werden und deren Anwendung pro Patient höher liegt als in den USA. Bezug nehmend auf die dort von den CDC anerkannten 18 AIDS-Fälle bei Hämophilen trug er vor: „War Faktor VIII das übertragende Medium, hätten in der Bundesrepublik Deutschland schon einige gesicherte Fälle auftreten müssen." Als Ergebnis der Risiko-Nutzen-Abwägung sei „eindeutig abzuleiten", daß auch bei Vorliegen eines Risikos wie AIDS — unterstellt, es werde durch die Gabe von Faktor VIII bei Hämophilen hervorgerufen — auf die Einnahme entsprechender Konzentrate nicht verzichtet werden könne: gegenüber der ansonsten bestehenden Gefahr schwerer gesundheitlicher Schäden und tödlicher Blutungen falle das Risiko einer möglichen AIDS-Übertragung nicht ins Gewicht. Für den BPI setzte sich Dierk Meyer-Lüerßen mit Vorsichtsmaßnahmen, so dem vom Europarat vorgeschlagenen nationalen Blutprogramm basierend auf der unentgeltlichen Spende, auseinander. Er bestritt, daß in Deutschland gewonnenes Plasma hinsichtlich der Übertragung von Infektionen sicherer ist als das in den USA nach den Richtlinien der FDA gewonnene und daß das Plasma von unentschädigten Spendern sicherer sei als das von entschädigten — für beides fehle es an Belegen. Im übrigen belegten die Zahlen über den Gesamtverbrauch von Faktor VIII-Präparaten in der Bundesrepublik Deutschland und die abgenommenen Blutspenden, die er für das Jahr 1982 vortrug, daß „es völlig illusorisch ist, durch die Erhöhung des Aufbringens von Plasma in der Bundesrepublik Deutschland die Einfuhren aus den USA überflüssig zu machen". „Wirksame, kurzfristig realisierbare Maßnahmen zur Reduzierung eines unterstellten Risikos" waren aus Sicht des BPI

— Spenden aus Gegenden, in denen gehäuft AIDS-Fälle auftreten, nicht mehr zur Herstellung von Faktor VIII-Präparaten zu benutzen. Die industriellen Hersteller von Faktor VIII-Präparaten, für die Meyer-Lüerßen sprach, verarbeiteten alle bis zur Klärung der Kausalität kein Plasma aus den Hochburgen der AIDS-Erkrankungen;

— Erlaß einer bereits vor Jahren von der Industrie angeregten Vorschrift, nach der eine Rückverfolgungsmöglichkeit des eingesetzten Plasmas bis zum Spender möglich ist. Die Industrie unterwerfe sich bereits auf freiwilliger Basis einer solchen Kontrolle durch die Länderüberwachungsbehörden;

— Einführung der Chargenprüfungspflicht;

— Erlaß von verbindlichen Herstellungsrichtlinien zur Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Blutprodukten;

— Weiterentwicklung der Herstellungsverfahren.

Zusammenfassend hielt er fest:

„1. Eine Kausalität zwischen der Gabe von Faktor VIII-Konzentraten und AIDS ist **nicht** bewiesen.

2. Die Hämophilen in der Bundesrepublik Deutschland sind existentiell auf Faktor VIII-Konzentrate angewiesen.

3. Auf die Therapie mit Faktor VIII-Konzentraten kann **keinesfalls** verzichtet werden, da die daraus folgende **sichere** Gefährdung der Hämophilen das hypothetische Risiko einer AIDS-Übertragung **weit** übersteigt.

4. Das Risiko durch die Gabe von Faktor VIII-Konzentraten hat sich darüber hinaus seit deren Einführung hinsichtlich der Übertragung von Infektionen und der seit Beginn bekannten Nebenwirkungen erheblich verringert."

Die Stellungnahme des BPI ist im Teil 4.1 als Dokument 72 abgedruckt.

Prof. Seidl als Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusionen erklärte ausweislich des Sitzungsprotokolls, er glaube nicht, daß das Problem der AIDS-Übertragung bei der Vergütung der Spender zu suchen sei.

In der Sachanhörung selbst nahmen die Erörterung des Infektionsrisikos bezüglich Hepatitis und AIDS, die Spenderauswahl, pharmazeutische Qualität, Herstellung und Prüfmethoden sowie der therapeutische Nutzen und Alternativen, insbesondere die Frage, ob in Anbetracht der veränderten Risikosituation durch AIDS eine Änderung der Indikation zur Faktor VIII-Substitution geboten ist, breiten Raum ein.

Für die Firma Immuno wies Dr. Johann Eibl energisch die Definition des BGA zurück, daß AIDS durch ein infektiöses Agens übertragen wird.

Dem hielt Prof. Überla entgegen, daß hierzu die Expertenmeinungen zumindest geteilt seien. Die Mehrzahl der Experten würde nach dem gegenwärtigen Stand die infektiöse Entstehungsursache präferieren. Obwohl nicht ausgeschlossen werden könne, daß möglicherweise keine Infektion dahintersteht, müsse zur Zeit jedoch eindeutig ein infektiöses Agens angenommen werden. Wenn dem so sei, hänge das Infektionsrisiko bei Faktor VIII-Präparaten schon rein aus theoretischen Gründen von der Poolgröße und der

verabreichten Dosis ab, ebenso von der Qualität der Spenderauswahl. Weiterhin sei zu fragen, ob ein Rückzug von Chargen, zu denen nachweislich AIDS-Kranke gespendet haben, gerechtfertigt sei. Prof. Kalden ergänzte, direkt an Dr. Eibl gewandt, daß AIDS sicher eine Infektionskrankheit darstelle und daß ein infektiöses Agens übertragen werde. Hierzu gebe es gute Beobachtungen aus der Klinik sowie tierexperimentelle Untersuchungen bei Affen. Es sei lediglich noch nicht geklärt, ob es sich bei AIDS um ein einziges infektiöses Agens oder um eine Summe verschiedener infektiöser Agenzien handele.

Auf den Bericht von Prof. Hässig, daß in den USA 21 AIDS-Fälle bei 10 bis 12 Mio. Vollbluttransfusionen beobachtet worden wären und er deshalb glaube, daß das Problem primär in einer bestimmten Disposition bei den Empfängern und nicht so sehr bei den Spendern zu suchen sei, bemerkte Prof. Überla, daß bei Hämophilen das Auftreten von AIDS zur damaligen Zeit im Verhältnis von 1:1 000 liege und dem von Homosexuellen entspreche. In der Normalbevölkerung trete AIDS um den Faktor 100 seltener auf.

Die Ausführungen von Dr. Eibl, Immuno, daß bei einer Untersuchung aus Glasgow/Schottland in bezug auf die T4/T8-Ratio keine Unterschiede zwischen mit amerikanischen oder schottischen (small pool-) Präparationen behandelten Hämophilen gefunden worden waren, und 15 Blutspende-Empfänger, die innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwei Jahren kein AIDS entwickelten, obwohl sie Blut von drei an AIDS erkrankten Spendern erhalten hatten, veranlaßten Prof. Kalden und Dr. Helm, vor falschen Schlüssen zu warnen; ein Virus könne bei der Präparation inaktiviert werden oder aber das Blut könne bei der Entnahme zufällig virusfrei gewesen sein. Der Vertreter der Hoechst AG vertrat die Ansicht, daß die Spenderauswahl in den USA genauso sorgfältig gehandhabt werde wie in Deutschland. Deshalb halte er das Risiko, AIDS zu bekommen, bei US-Plasma nicht höher als bei deutschem Plasma.

Auf die Frage der Spenderauswahl und -betreuung durch den BGA-Päsidenten schilderte Dr. Fischer (Behringwerke AG) in seiner Gesamtübersicht, daß 90 % aller Präparate aus US-Plasma stammten. Dabei erfolge die Kontrolle der Plasmen in der Bundesrepublik nach den Richtlinien der Bundesärztekammer, in den USA nach den „Regulations" der FDA in von der FDA lizensierten Zentren. Diese Zentren würden durch Inspektionen der Bundesbehörde und von regionalen Behörden der einzelnen Staaten überprüft. In den Vorschriften werde u. a. ein Hepatitis-Test der dritten Generation verlangt sowie Angaben des Patienten zu übertragbaren infektiösen Krankheiten, zu Blutübertragungen und Untersuchungen auf Drogenmißbrauch. Seit dem 24. März 1983 seien FDA-Empfehlungen in Kraft. Diese forderten: 1. Einrichtung eines Informationssystems, das Spender und Personen mit erhöhtem AIDS-Risiko ausschließt, 2. Schulung des Personals zur Erkennung von Frühsymptomen von AIDS, 3. Einführung der ärztlichen Untersuchung auf AIDS-Symptome. Die Industrie und die Plasmapherese-Zentren hätten von sich aus Anfang 1983 Programme entwickelt, um eine auf das AIDS-Risiko ausgerichtete Spenderselektion zu unterstützen. Die Industrie habe sich freiwillig aus den Gebieten mit hohem AIDS-Risiko zurückgezogen. In den übrigen Gebieten der USA liege die Häufigkeit der AIDS-Fälle im selben Bereich wie in der Bundesrepublik (0,7 pro Million). Zur Rückverfolgung des Plasmas existiere ein System von Spendernummern, Spendennummern und zugehöriger Dokumentation in Spenderlisten, so daß jede einzelne Plasmaspende (jeder Beutel à 600 ml) bis zum Spender zurückverfolgt werden könne. Eine weitere Verbesserung sei möglich, wenn in die Begleitscheine für die Chargenzulassung eine Angabe über die Rohstoffe, die für die jeweilige Charge Faktor VIII eingesetzt worden sind, aufgenommen werde.

Auf Nachfrage von Prof. Dr. Überla bestätigte Dr. Fischer, daß die Maßnahmen tatsächlich durchgeführt werden. Es sei kein Problem, jeden einzelnen Spender über ein Nummersystem über die vergangenen fünf Jahre ausfindig zu machen, und Dr. Rodell (Firma Armour) ergänzte, daß die Maßnahmen seit 10 Jahren, ab der Einführung von der FDA, durchgeführt wurden. Im wesentlichen beruhten die Rückverfolgungsmöglichkeiten auf der Vergabe von einmaligen Nummern für die jeweilige Spendenperson. Dessen Angaben bekräftigend, erklärte Dr. Ashworth für Cutter Laboratories an einem Beispiel, daß es mit einem computerisierten System gelungen sei, bei einer fraglichen Charge den kontaminierenden Spender innerhalb von zwei Tagen festzustellen; jede Charge könne sofort zurückverfolgt werden.

Prof. Hässig wollte von den Empfehlungen des Europarates abrücken und statt — wovon das beratende Expertenkomitee ausgegangen sei — auf eine Vorsorge bei den Empfängern der Blutprodukte, schwerpunktmäßig auf die Disposition in den Risikogruppen selbst abstellen, ob ein Angesteckter krank wird oder nicht.

Dr. Johanna L'age-Stehr wies darauf hin, daß alle Hämophilie-Patienten, die auf Faktor VIII-Konzentrate angewiesen sind, eine positive Hepatitisserologie hätten. Deshalb könne man annehmen, daß alle Hämophilie-Patienten durch Faktor VIII-Konzentrate mit dem Hepatitis B-Virus in Kontakt gekommen sind. Von Untersuchungen an Spendern bzw. von Untersuchungen an einem normalen Wohnkollektiv wisse man, daß nur wenige Prozent (in nicht städtischen Gegenden unter 1 %) eine Infektion mit HBV hatten. Diese Anti-HBc-Antikörper (Antikörper gegen **Kern**proteine des Virus)-positiven Patienten könnten ihren Antikörper nicht durch eine Impfung mit übertragenem HBs-Antigen (**Hüll**proteine) erworben haben. Der geringe Prozentsatz der normalen Wohnbevölkerung, der sich mit HBV auseinandergesetzt habe, stehe im Gegensatz zur hohen Durchseuchung von Risikopatienten, über die Frau Dr. Helm berichtet habe. Dr. Johanna L'age-Stehr schloß deshalb die Frage an, wieviel Prozent der Faktor VIII-Präparationen nicht mehr zur Verfügung stehen würden, wenn alle Spenden auf Anti-HBc-Antikörper untersucht werden würden.

Während Dr. Rodell von der Firma Armour vortrug, Informationen zu haben, wonach bis zu 16 % der normalen Bevölkerung Anti-HBc-Antikörper-positiv seien, was aufgrund von Prüfungsmethoden, die mit der

medizinischen Indikation nichts zu tun hätten, zum Ausschluß von 16 % der Spenderpopulation führen würde, verwies Prof. Wolfgang Schramm auf eine Arbeit von Deinhardt und Frösner, wonach 8 % von 1966 in Bayern untersuchten Spendern HBc-Antikörper-positiv waren, und Prof. Reiner Thomssen auf eine Studie an Berliner Homosexuellen, bei denen eine Durchseuchung mit dem Hepatitis B-Virus auf Anti-HBc-Basis mit 79 % festgestellt worden sei. Bei normalen Blutspendern würde diese Zahl bei 5 % liegen. Die Frage von Dr. L'age-Stehr, ob mit der Erfassung des HBc-Antikörpers auch die Risikogruppen für die Übertragung des AIDS-Virus besser erfaßt werden können als mit Befragung oder sonstigen Maßnahmen, sei völlig berechtigt. Sie sei zu ergänzen, ob dies wirtschaftlich möglich sei und ob sich dadurch nicht die Zahl der Spender zu sehr einschränken würde. Dr. Fürst hielt die Testung für wirtschaftlich nicht tragbar, da sie zu langwierig wäre und nicht gerade billig. Bei 1000 bis 1500 Testungen pro Tag hielt er unter den damaligen Bedingungen die Durchführung des Testes nicht für möglich. Er führe zu einer Verteuerung der Blutkonserve um 5 bis 10 %.

Der BGA-Präsident zog als Zwischen-Fazit, daß in der Sachanhörung die große Bedeutung, die amerikanisches Plasma für Faktor VIII-Konzentrate habe, die in Deutschland zum Einsatz kämen, deutlich geworden sei. Wenn der von Dr. Rodell genannte Prozentsatz an Spendern, die möglicherweise ausgeschlossen werden müßten, zuträfe, müßten diese Blutspenden in Populationen gesammelt worden sein, die ein bis zu dreimal so hohes Risiko haben, an einer Hepatitis zu erkranken, als die normale deutsche Wohnbevölkerung.

Es schlossen sich Erörterungen zur Bewertung des Mischungsverbotes für Plasmaprodukte aus verschiedenen Ländern und zur Qualitätskontrolle an, insbesondere zu dem von Dr. Heimburger vorgestellten Prinzip der Virusinaktivierung der Behringwerke mit Hilfe der Pasteurisierung bei 60° C über 10 Stunden in Lösung.

Der Präsident des BGA, Prof. Dr. Karl Überla, stellte in seinem Schlußvortrag fest, daß die Risiko-Nutzen-Abwägung bei der Behandlung des angeborenen Faktor VIII-Mangels durch Faktor VIII-Präparate aus menschlichem Plasma bei strenger Indikation sicher positiv ist. Das BGA werde die Ergebnisse der Anhörung sorgfältig auswerten. Eine Rücknahme vom Markt oder eine Importbeschränkung komme als Maßnahme nicht in Frage. Nach dem Ergebnis der Anhörung seien z. B. zu diskutieren: eine Spezifizierung der Indikation, ein Anti-HBc-Test für potentielle Spender, eine Chargenprüfung, die kleine Pools nicht benachteiligt, verbunden mit einer Dokumentation der Spenderbetreuung zur Sicherung der Nichtinfektiosität, gegebenenfalls die Erarbeitung von Richtlinien für die Spenderbetreuung im Inland, eine Verbesserung der Plasmapheresestationen im In- und Ausland. Er kündigte an, das BGA werde seine Entscheidung bis Ende März 1984 treffen.

Für den Verein für Bluterkranke erhielt zum Abschluß das zwischenzeitlich an AIDS verstorbene Mitglied Köster Gelegenheit zu einer kurzen Erklärung. Ausweislich des Sitzungsprotokolls „teilt (er) mit, daß die Bluterberatung 316 zumeist schwere Hämophile betreue und stellt dann fest, daß der Nutzen der Faktor VIII-Konzentrate unbestritten sei. Alternativen gäbe es nicht. Lebenswertes Leben und Arbeitsfähigkeit seien ohne Therapie nicht möglich. Das Hepatitisrisiko sei durch die modernen HS- und HT-Präparate reduziert worden. Für das AIDS sei eine Übertragung durch Faktor VIII nicht bewiesen. Die Mitglieder seines Vereins seien bereit, das AIDS-Risiko zu tragen. Ohne Faktor VIII-Präparate aus den USA sei eine ausreichende Versorgung der Bluter nicht gewährleistet."

Die rechtliche Tragweite einer derartigen Erklärung eines Patienten ist selbstverständlich durch die ihm zuteil gewordene und geschuldete Aufklärung begrenzt. In „Bluterberatung-Aktuell" (Mat A 12-236a), Ausgabe 1/1984, führte Herr Köster aus, „auf der Tagung des BGA war ganz deutlich geworden, daß alleine durch eine Serumübertragung noch keine AIDS-Erkrankung ausgelöst wird, sondern daß zusätzliche prädisponierende Risikofaktoren hinzukommen müssen." Aus diesen Gründen hätte er sich dafür ausgesprochen, nicht wegen „des sehr geringen AIDS-Risikos" eine entscheidende Verschlechterung der „Lebensqualität" auszulösen. Ob er dies auch getan hätte, wäre das Auditorium in Berlin beispielsweise von dem anwesenden Sachverständigen Newt Ashworth (Cutter) von der Aussage Dr. Bruce Evatt's vom März 1983 in Las Vegas (Dokument 48) oder von den Hypothesen des „AIDS-Szenarios" (vgl. 2.3.1.1) in Kenntnis gesetzt worden, darf bezweifelt werden. Herr Köster hatte allenfalls in ein „hypothetisches", gegenüber der Blutungsgefahr „zu vernachlässigendes" Risiko eingewilligt. Selbst auf dem 14. Hämophilie-Symposium Ende Oktober 1983 (vgl. Schattauer, 1986, S. 143) war für Prof. Dr. Deinhardt die Frage noch „offen" geblieben, „ob es den AIDS-Erreger überhaupt gibt".

2.4.2.4.3 Bescheide vom 8. Juni 1984

In einem Vermerk vom 24. November 1983 hielt der Leiter des Fachgebietes „Technologie fester Arzneizubereitungen" (G II 6), Dr. Uwe Wolff, Maßnahmen als Ergebnis der Faktor VIII-Anhörung fest. Als „Leitmotto", wies er darauf hin, daß die Qualität eines Arzneimittels zu einem wichtigen Teil durch die Qualität der Ausgangsstoffe bestimmt wird. Deshalb sollten aus seiner Sicht Maßnahmen betreffend Spender, Plasma-Pool, Herstellungsverfahren sowie Faktor VIII-Aktivität in Erwägung gezogen werden: neben der Festlegung der Bedingungen für die Gewinnung von Plasma hielt er eine lückenlose Dokumentation über Spender, Spenden und Zusammensetzung des Pools für notwendig, nach einer angemessenen Übergangszeit sollten nur noch Faktor VIII-Präparate zugelassen werden, die einer thermischen Behandlung unterzogen wurden; als zugelassen geltende Faktor VIII-Präparate seien ebenfalls nach angemessener Übergangsfrist auf ein entsprechendes Verfahren umzustellen (Ausnahme Einzelspende-Präparate); zu diskutieren seien small pool-Präparate. Als „Fernziele" nannte er die Schaffung einer amtlichen

Norm im Sinne eines Plasmapheresegesetzes und die Einführung der staatlichen Chargenprüfung für Faktor VIII-Präparate, gegebenenfalls auch für andere Blutgerinnungsbestandteile und Blutprodukte.

Ein weiterer Maßnahmenkatalog wurde vom Leiter des RKI (A), Dr. Wilhelm Weise, entworfen. Er schlug unter dem 5. Januar 1984 die Aufnahme eines deutlichen Hinweises bei Faktor VIII-Präparaten auf die Übertragungsmöglichkeit von Infektionserregern auch bisher unbekannter Natur (z. B. Non A/Non B-Hepatitis, AIDS) vor, eventuell die Angabe der Poolgröße auf der Packungsbeilage, ein Mischungsverbot für Plasma verschiedener Herkunftslander, und es sollte die staatliche Chargenprüfung mit Einzelchargenfreigabe diskutiert werden.

Dieser Maßnahmenkatalog wurde eingehend — wie Stellungnahmen von G II 6 vom 10. Januar 1984 und des Fachgebietes „Bekannte Naturstoffe" (G I 2) auf Anfrage von G V 43, Dr. Karl Stockhausen, Mitarbeiter im Fachgebiet „Koordination der Maßnahmen zur Risikoabwehr", zeigen — im BGA diskutiert — so auch in einer Besprechung am 17. Januar 1984, über die dieser einen Vermerk erstellte und festhielt, daß die rechtlichen Fragen einer staatlichen Chargenprüfung und -freigabe noch durch die Rechtsabteilung zu klären seien. Weitere Erörterungen schlossen sich am 9. und 29. Februar 1984 — jeweils unter Beteiligung des BGA-Präsidenten — an. In einem wiederum von Dr. Karl Stockhausen (G V 43) unter dem 5. März 1984 erstellten Besprechungsvermerk heißt es unter Ziffer 4:

> „Es wurde festgelegt, daß eine Chargenprüfung mit Freigabe durch das Amt durchzuführen ist (ausgenommen sind Kryopräzipitate).
>
> a. Bei allen Chargen, die in der Bundesrepublik in den Verkehr gebracht werden sollen (jährlich ca. 600), werden die von den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern einzureichenden Prüfprotokolle vor einer Freigabe vom Bundesgesundheitsamt nachgeprüft.
>
> b. Bei etwa 60 Chargen wird vom Bundesgesundheitsamt eine stichprobenartig durchzuführende experimentelle Prüfung vorgesehen."

Die medizinische Begründung der Maßnahmen sollte von den Mitarbeitern des Arzneimittelinstituts mit dem RKI abgestimmt und die rechtlichen Fragen, insbesondere zur Umsetzung der Chargenprüfung und -freigabe sollten durch R, das von RD Burkhard Sträter geleitete Referat „Allgemeine Rechts- und Grundsatzfragen" in der Zentralabteilung, abgeklärt werden.

Als Termin für die Versendung der Bescheide wurde der 26. März 1984 genannt.

Zu der Chargenprüfung von Faktor VIII-Präparaten, bei der vorgesehen war, bei allen der etwa 600 jährlich anfallenden Chargen formal die vom Hersteller eingereichten Berichte und die Analysenprotokolle der Hersteller bei Freigabe der Chargen zu kontrollieren sowie jährlich etwa 60 Chargen durch das BGA experimentell zu überprüfen, verfaßte der Mitarbeiter des Arzneimittelinstituts, Dr. Uwe Wolff (G II 6), am 21. März 1984 ein Memorandum. Er beschrieb detailliert den Umfang der erforderlichen Prüfungen, insbesondere den Aufwand der experimentellen Untersuchungen. Als staatliche Prüfungen müßten diese mindestens den Grundsätzen der „Guten Laborpraxis (GLP)" der OECD entsprechen. Erschwerend kämen Sicherheitsbedenken hinzu wegen der möglichen Infektionsgefährdung der mit der Untersuchung betrauten Mitarbeiter durch Hepatitis oder AIDS. Zur Abwehr dieses nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht auszuschließenden Infektionsrisikos seien „umfangreiche Schutzmaßnahmen baulicher, gerätetechnischer und personeller Art Vorbedingung einer Inangriffnahme staatlicher Chargenprüfung." Generell habe eine Chargenprüfung nur einen Sinn, wenn dadurch ein effektiver Schutz des „Verbrauchers" erreicht werde. Nach Überzeugung von Dr. Wolff konnte die Chargenprüfung in der vorgesehenen Form jedoch „keinen wesentlichen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit leisten". Als Gründe führte er an, daß nur ca. 10 % der jährlich anfallenden Chargen auf ihre Qualität staatlich untersucht werden sollten und bei ca. 90 % die Behörde „blindlings" auf die vorgelegten Unterlagen vertrauen müßte. Wegen der zur Zeit experimentell in Faktor VIII-Präparaten nicht nachzuweisenden Hepatitis- und AIDS-Kontaminantien herrsche eine experimentelle Erkenntnislücke, die bei etwa 90 % der staatlich zugelassenen Chargen auch bestehen bleibe, wenn Hepatitis und AIDS in Zukunft nachgewiesen werden könnten. Mit der Chargenprüfung in dem vorgesehenen Umfang gaukele der Staat Sicherheit vor, obwohl er die Aufgabe, die er sich auflade, nur partiell nach streng wissenschaftlichen Kriterien erledige.

Die personelle Ausstattung gehe weit über die Vorstellungen des BGA-Präsidenten, der — so Dr. Wolff — die Chargenprüfung favorisiere, hinaus; auch seien haftungsrechtliche Fragen offen.

Insgesamt wurden mehrere Fassungen des Stufenplanbescheids erarbeitet: eine „0. Fassung", ein „1. Entwurf" im Januar 1984, ein „2. Entwurf" und ein 3. und 4. Entwurf im Mai 1984 bis zur endgültigen Fassung vom 8. Juni 1984.

Ab dem 3. Entwurf schaltete sich — auf Weisung des damaligen, inzwischen verstorbenen Staatssekretärs Chory, wie der Zeuge Prof. Dr. Steinbach bei seiner Vernehmung erklärte — das Bundesministerium in die Erstellung des Bescheides ein.

Hier könnte der Grund dafür liegen, daß die vom BGA weiterverfolgte Einführung der staatlichen Chargenprüfung, die noch durch Aufnahme eines entsprechenden Passus (Teil C des Bescheid-Entwurfes, Stand 3. Mai 1984) deutlich wird, sich letztlich im endgültigen Bescheid nicht mehr wiederfindet. So übermittelte MR Dr. Helmut Göing am 21. Mai 1984 dem Vizepräsidenten des BGA, Günther Lewandowski, als Ergebnis einer Besprechung bei Prof. Steinbach, daß nach Auffassung des BMJFG der Bescheid noch der Abstimmung im Hinblick auf eine möglichst gleichartige Behandlung von Blut, Blutpräparaten, Sera und Impfstoffen und biologischen Präparaten u. a. der Beteiligung des PEI bedarf. In dem Telefonvermerk des Vizepräsidenten heißt es dann auch, daß „unser Vorschlag zur Einführung einer Chargenprüfung durch RechtsVO... weder im Be-

scheid noch in der Presseerklärung angekündigt werden" soll und Maßnahmen und Presseerklärung „nicht mehr in dieser Woche" stattfinden sollen. Als Begründung gab Prof. Dr. Manfred Steinbach bei seiner Zeugenvernehmung rein formaljuristische Überlegungen an. Seitens des BMJFG habe man nicht die Chargenprüfung an sich abgelehnt, sondern lediglich gerügt, daß in einen Stufenplanbescheid nicht der Auftrag an das Bundesministerium zum Erlaß einer Rechtsverordnung für die Chargenprüfung aufgenommen werden könne. Dies habe vielmehr einer selbständigen, begründenden Darstellung des BGA an das BMJFG bedurft, die dann aber nicht mehr erfolgt wäre. Entgegen der Auffassung des BGA — insbesondere vertreten von Prof. Überla — wurde der Sofortvollzug des Bescheides auf Wunsch des Ministeriums nicht angeordnet, um die Akzeptanz der Maßnahmen bei der Industrie zunächst abzuwarten — so der Zeuge Burkhard Sträter bei seiner Vernehmung.

Während der Erarbeitung des Bescheides und der amtsinternen Abstimmung der anzuordnenden Maßnahmen gingen im BGA kommentierende Stellungnahmen zur Sondersitzung vom 14. November 1983 vom BPI — Schreiben von Dierk Meyer-Lüerßen vom 17. Januar und 28. Februar 1984 —, von Prof. Deinhardt vom 13. März 1984, der über das internationale Hepatitissymposium in San Francisco/USA berichtete, des DRK-Präsidenten vom 5. April 1984, der Kommission für Koordinierung und Arbeitsweise von Plasmapheresezentren vom 11. April 1984, der Behringwerke AG, Dr. Fischer, vom 16. Mai 1984 und der Immuno GmbH, Dr. A. Kaeser und Dr. J. Schuster, vom 7. Juni 1984 ein. Die Vertreter der beiden Pharmaunternehmen knüpften an eine am 14. Mai 1984 im BGA stattgefundene Sitzung der sog. Lenkungsgruppe an. Zu ihr gehörten Mitarbeiter des BGA und Vertreter des BPI sowie betroffener Firmen, die informell die vorgesehenen Maßnahmen zur Risikominderung im Rahmen des Stufenplanverfahrens diskutierten.

Der vom Untersuchungsausschuß vernommene Zeuge Dr. Jürgen Fischer stellte darauf ab, daß in dem Maßnahmenkatalog zur Sicherheit der Faktor VIII-Präparate „unbedingt auch die Virusinaktivierungsverfahren berücksichtigt werden" sollten. Auch die Vertreter der Firma Immuno bekräftigten dies mit ihrem am 8. Juni 1984 im BGA eingegangenen Schreiben:

„Dr. A. Kaeser als Vertreter unserer Gesellschaft hat u. a. darauf hingewiesen, daß der überwiegende Teil der pharmazeutischen Unternehmen, die Faktor VIII-Konzentrate in der Bundesrepublik Deutschland und Westberlin in den Verkehr bringen, auch über Verfahren zur Inaktivierung eventuell in solchen Präparaten enthaltener Viren verfügt und daß diese Tatsache bei der Entscheidung des Bundesgesundheitsamtes in geeigneter Weise berücksichtigt werden sollte. Obwohl auch in dem Sachstandsbericht Prof. Weises zur Faktor VIII-Anhörung am 14. November 1983 die erhebliche Bedeutung der Thermoinaktivierung bei der Faktor VIII-Herstellung bereits erwähnt wurde, war weder bei der Anhörung selbst noch bei der erwähnten Besprechung am 14. Mai 1984 zu erkennen, ob von seiten des Amtes an eine Berücksichtigung eventuell durchgeführter Virusinaktivierungsmaßnahmen des Herstellers bei Art und Umfang einzuhaltender Auflagen gedacht ist.

Unsere Gesellschaft ist mit einem nicht virusinaktivierten, fiktiv zugelassenen Faktor VIII-Konzentrat und zwei weiteren, nach verschiedenen Verfahren virusinaktivierten Faktor VIII-Konzentraten, die nach AMNG zugelassen sind, auf dem Markt.

Wir bitten Sie bei Ihrer Entscheidung im Rahmen des Stufenplans um Mitteilung, welche Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsnachweise Sie von einem virusinaktivierenden Verfahren fordern, damit Auflagen bei der Herstellung und Deklaration von Faktor VIII-Konzentraten ganz oder teilweise entfallen können."

Außerdem fand am 26. Januar 1984 auf Einladung von Prof. Dr. Überla ein Gespräch mit dem Präsidenten des DRK und Leitern von DRK-Blutbanken statt mit dem Ziel, die Faktor VIII-Produktion aus in Deutschland gewonnenem Plasma zu steigern. Über die Gründe, die zur Ablehnung des Vorschlages des BGA durch das DRK führten, wurden die Zeugen Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein und Prof. Dr. Überla befragt. Während der damalige BGA-Präsident bei seiner Vernehmung lediglich bestätigen konnte, daß das DRK nicht bereit war, dieser Bitte zu entsprechen, begründete dessen Präsident die Ablehnung damit, daß aus steuerrechtlichen Gründen ein Sicherstellungsauftrag gefordert wurde. Diese Garantie sollte — so der Zeuge — kein Monopolanspruch sein, sondern eine Art Importrestriktion aus medizinischen Gründen, ohne den freien Wettbewerb zu beschränken.

Mit dem Bescheid vom 8. Juni 1984 (abgedruckt als Dokument 73 in Teil 4.1) wurde in Teil A mit Wirkung vom 1. September 1984 für die Packungsbeilage die Aufnahme von Angaben in den Abschnitten Anwendungsgebiete, Zusammensetzung und Nebenwirkungen angeordnet. So sind die Anwendungsgebiete zu beschränken auf angeborenen und erworbenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Mangel unter strenger Indikationsstellung (z. B. in der Regel bei schwerer und mittlerer Hämophilie oder zur Prophylaxe bei Eingriffen, die zu Blutungen führen können) und von Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Blutgerinnungsfaktor VIII-Mangel. Im Abschnitt Zusammensetzung sind der wirksame Bestandteil als „an Blutgerinnungsfaktor VIII angereicherte Humanplasmafraktion" zu bezeichnen, der Menge nach in Internationalen Einheiten (I. E.) der WHO zu deklarieren und das Herstellungsland oder der Ort, in dem das Ausgangsmaterial gewonnen wurde, und die Zahl der Spender, die zu der Charge beigetragen haben, sowie die verarbeitete Plasmamenge anzugeben. Im Abschnitt Nebenwirkungen ist aufzunehmen: „In sehr seltenen Fällen können durch die Anwendung von (Name des Präparates) Infektionserkrankungen durch die Übertragung von Erregern auch bislang unbekannter Natur (z. B. Erreger der Non A/Non B-Hepatitis und des „erworbenen Immundefektsyndroms", AIDS) ausgelöst werden."

Mit Wirkung vom 1. Januar 1985 wird im Teil B zum einen bezüglich der Auswahl der Spender und Kontrolle der einzelnen Spenden angeordnet, daß für die Blut- bzw. Plasmaspende nur Personen herangezogen werden dürfen, die die aus der Anlage I ersichtlichen Anforderungen erfüllen, für die Herstellung von Blutgerinnungsfaktor VIII-haltigen Arzneimitteln nur Einzelspenden verwendet werden dürfen, die den ebenfalls in Anlage I aufgeführten Laboruntersuchungen unterzogen wurden, sowie eine Aufzeichnungs- und Aufbewahrungsfrist von sechs Jahren seit der Blutentnahme für die nach Anlage I zu erhebenden Daten und Feststellungen zu beachten ist. Zum anderen wird bezüglich der Sicherung und Qualität von Fertigarzneimitteln bestimmt, daß Plasma aus verschiedenen Herkunftsländern nicht gemischt werden darf, jede Charge vor dem Inverkehrbringen nach den Kontrollmethoden nach Anlage II auf Qualität und Unbedenklichkeit zu prüfen, die Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität nach Anlage III zu bestimmen ist und der pharmazeutische Unternehmer fünf Rückstellmuster von jeder Charge mindestens fünf Jahre, gerechnet vom Zeitpunkt der Herstellung, aufzubewahren hat.

In Anlage I „Auswahl der Spender und Kontrolle der Einzelspenden" werden Anforderungen an die Spender, Überprüfung ihrer Identität, körperlichen Gesundheit und Spendetauglichkeit sowie zum Ausschluß von der Blutspende festgehalten. Als Laboruntersuchungen für Ausgangsmaterial, das zur Faktor VIII-Produktion verwendet werden soll, müssen anläßlich jeder Blutspende

„1. TPHA-Test

2. Anti-HBc-Bestimmung

3. HBsAg-Bestimmung

4. GPT- oder Alt-Bestimmung"

durchgeführt werden. Spender bzw. Seren oder Plasmen, die Antikörper gegen Treponema pallidum oder das Hepatitis B-Virus Core Antigen besitzen, bei denen HBsAg nachgewiesen werden kann, sind bei der Herstellung von Blutgerinnungsfaktor-Konzentraten auszuschließen. Bei Laboruntersuchungen dürfen nur amtlich anerkannte Methoden und Materialien verwendet werden, wobei jeweils die empfindlichsten Verfahren verwendet werden sollen. Als Anlage II wird die Monographie „Faktor VIII coagulationis sanguinis humani cryodesiccatus (gefriergetrockneter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)" und als Anlage III die Wertbestimmung für Blutgerinnungsfaktor VIII (Zweistufen-Vergleichsmethode) beigefügt.

2.4.2.4.4 Dienstaufsichtsbeschwerde

Wenige Tage nach Zustellung des Stufenplanbescheides erhob der Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen/Lippe am 26. Juni 1984 beim BMJFG „Dienstaufsichtsbeschwerde gegen den Präsidenten des BGA wegen des Verdachtes auf ungesetzliche Amtsführung durch gemeingefährliche und fachlich unqualifizierte Eingriffe in die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung" und beantragte zugleich, den Bescheid vom 8. Juni 1984 „zur Abwendung einer akuten Gefährdung der Volksgesundheit" unverzüglich aufzuheben. Die Unterzeichner, die Ärztlichen Direktoren und Geschäftsführer Dr. Bernd Greif, Prof. Dr. W. Schneider und Dr. Harald Fiedler, begründeten diesen Rechtsbehelf folgendermaßen:

„Der Bescheid bezeichnet u. a. Anti-HBc-haltige Blutkonserven und -zubereitungen als „bedenklich" und beruft sich dabei zu Unrecht auf § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG. In Wirklichkeit beschränkt diese zur Begründung des Bescheides herangezogene Gesetzesvorschrift die Ermächtigung der zuständigen Bundesoberbehörde, Arzneimittelzulassungen zu versagen (§ 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG) oder zu widerrufen (§ 30 Abs. 2 Nr. 2 AMG) ausdrücklich auf das Vorliegen eines **begründeten** Verdachtes, daß das betroffene Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein **nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft** vertretbares Maß hinausgehen.

Das verständliche und legitime Bestreben der Hersteller von Testreagenzien zur Bestimmung des Merkmals Anti-HBc in menschlichem Blut, ihren Testreagenzien einen umfangreichen Markt zu verschaffen, sowie möglicherweise aus diesem Bestreben heraus erklärbare Versuche, die Transfusion von Anti-HBc-haltigen Blutkonserven bzw. Gerinnungsfraktionen als „bedenklich" erscheinen zu lassen, begründet für sich allein keinen solchen Verdacht.

Die Nachweisbarkeit des Merkmals Anti-HBc im Blut gilt als Zeichen dafür, daß die betroffene Person zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens eine Infektion mit Hepatitis B-Viren (HBV) erlitten hat. Der von den Propagandisten einer angeblichen Bedenklichkeit von Anti-HBc-haltigem Blut suggerierte Schluß, die Anwesenheit von Anti-HBc im Blut eines bestimmten Menschen signalisiere die aktuelle Anwesenheit von HBV oder von infektionstüchtigen Erregern anderer Krankheiten, wird jedoch durch keine „Erkenntnis der medizinischen Wissenschaft" gestützt. Im Gegenteil, selbst bemühten Versuchen, eine Korrelation zwischen der Anwendung von Anti-HBc-haltigen Blutzubereitungen und irgendwelchen, dem Anti-HBc zurechenbaren Personenschäden bei Empfängern dieser Anti-HBc-haltigen Blutzubereitungen glaubhaft zu machen, ist bislang nach Maßgabe wissenschaftlich seriöser Beurteilungskriterien (Signifikanz, Reproduzierbarkeit, Quantifizierung) der Erfolg versagt geblieben. Somit handelt es sich bei allen Theorien, welche die Schädlichkeit der Verabreichung von Anti-HBc-haltigem Blut oder von Anti-HBc-haltigen Blutplasmafraktionen implizieren, um freie Spekulationen ohne wissenschaftlich stichhaltige Begründung. Freie Spekulationen ohne wissenschaftlich stichhaltige Begründung erfüllen jedoch eindeutig nicht den vom Gesetzgeber ausdrücklich zur Voraussetzung einer Intervention seitens der zuständigen Bundesoberbehörde gemachten Tatbestand eines **begründeten** Verdachtes. Wäre es anders, hätte es der Gesetzgeber beim bloßen Verdacht bewenden lassen und nicht auf dessen Begründung bestanden.

Daß die eigenartigen Vorstellungen des BGA über eine angebliche Bedenklichkeit Anti-HBc-positiver Blutspenden jeder wissenschaftlichen Begründung entbehren, mag u. a. daraus ersehen werden, daß entsprechende Verbotsvorschriften bislang in keinem anderen Staat der Welt verhängt worden sind. So wenig sich der Verdacht auf Anti-HBc-korrelierte schädliche Wirkungen von Blut und Blutfraktionen nach Maßgabe der vorliegenden „Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft" begründen läßt, um so begründeter ist der Verdacht auf schädliche Wirkungen eines allfälligen Verbotes der Anwendung Anti-HBc-haltiger Blutzubereitungen zu Heilzwecken:

Es ist bereits eine realitätsfremde Illusion, ein solches Verbot ließe sich auf diejenigen Blutspenden beschränken, welche zur Herstellung von Gerinnungsfraktionen Verwendung finden sollen. Wenn nämlich der angebliche Verdacht auf schädliche Wirkungen nach den „Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft begründet" wäre, dann würde sich dieser Verdacht zumindest im gleichen Ausmaß gegen Anti-HBc-haltige Einzelblutkonserven wie gegen Anti-HBc-haltige Gerinnungsfraktionen richten. Dies hätte zur Folge, daß auch die Transfusion von Anti-HBc-haltigen Einzelblutkonserven verboten wäre (§ 5 AMG).

Die Erfahrung lehrt, daß selbst unter Verwendung aller gespendeten, Anti-HBc-haltigen, nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft unbedenklichen Blutkonserven die lückenlose, zeitgerechte und von der Menge her ausreichende Versorgung eines jeden transfusionsbedürftigen Patienten nicht sichergestellt werden kann. Bedrohliche Engpässe treten vornehmlich bei seltenen Blutgruppen, im ländlichen Raum und während der Ferienzeiten auf. Von unserem DRK-Blutspendedienst z. B. konnten im Jahre 1983 trotz bundesdurchschnittlicher Entnahmezahlen über 25 000 von den Krankenkäusern bestellte Blutkonserven nicht zeitgerecht zur Verfügung gestellt werden. Die Folgen derartiger Engpässe sind im günstigen Falle Notspendeaktionen der betroffenen Krankenhäuser, bei denen aus Zeitmangel selbst elementare Grundprinzipien einer sorgfältigen Spenderauswahl unbeachtet bleiben müssen. In ungünstigen Fällen lassen sich Todesfälle an anämischer Hypoxie nicht vermeiden.

Im Falle einer verbindlichen Disqualifizierung Anti-HBc-haltiger Blutspenden als „bedenkliche Arzneimittel" im Sinne von § 5 AMG würde sich die Menge der beim DRK-Blutspendedienst Nordrhein-Westfalen im Jahr zur Verfügung stehenden „unbedenklichen" Blutspenden um über 40 000 vermindern. Die zwangsläufige Folge wären noch mehr Transfusionen von nicht einmal auf HBsAg, Transaminasen und Syphilisreagine voruntersuchtem Notentnahmeblut und noch mehr Todesfälle an anämischer Hypoxie. Gegen eine derartige Entwicklung müssen wir uns pflichtgemäß mit allen uns zu Gebote stehenden Mitteln zur Wehr setzen, da auch eine Bundesoberbehörde nicht das Recht hat, uns gegen unser Gewissen zu zwingen, dringend zur Rettung von Menschenleben benötigtes Spenderblut in großen Mengen und ohne jeden vernünftigen Grund zu vernichten.

Dem Bundesgesundheitsamt ist vorzuhalten, daß es mit der Entscheidung, Anti-HBc-haltige Blutspenden ohne jeden durch Erfahrung begründeten Verdacht als „bedenklich" zu disqualifizieren, seiner Pflicht zur Güterabwägung nicht nachgekommen ist. Die entfernte Möglichkeit, Anti-HBc-haltiges Blut könnte vielleicht in einer minimalen, d. h. jedem Nachweis durch Vergleichsuntersuchungen entzogenen, Häufigkeit bei bestimmten Empfängern unerwünschte Anti-HBc-typische Nebenwirkungen auslösen, wurde nicht gegen die erheblichen gesundheitlichen Gefahren abgewogen, welche die Vernichtung von jährlich über 200 000 Blutspenden allein in der Bundesrepublik Deutschland zwangsläufig zur Folge hätte. Ebensowenig wurde in Erwägung gezogen, daß die Testung aller Blutspenden auf Anti-HBc und die Vernichtung aller Anti-HBc-haltigen Blutspenden den nationalen Gesundheitsetat mit über 100 000 000 DM/Jahr zusätzlicher Kosten ohne auch nur den geringsten erkennbaren gesundheitlichen Gegenwert belasten würde.

Die Mißachtung der Pflicht zur einer angemessenen Nutzen/Risiko-Abwägung kann nicht die Folge mangelhafter Sachkunde des Amtes sein. Dieses ist nämlich bereits vor Monaten vom Präsidenten des Deutschen Roten Kreuzes eindringlich auf die absehbaren ernsten Folgen einer erzwungenen Vernichtung aller Anti-HBc-haltigen, aber medizinisch unbedenklichen Blutspenden hingewiesen worden. Der entsprechende Brief des DRK-Präsidenten war zuvor mit den ärztlichen Leitern aller DRK-Blutspendedienste abgesprochen worden. Dem Bundesgesundheitsamt ist sehr gut bekannt, daß die ärztlichen Leiter der DRK-Blutspendedienste derzeit die einzigen Experten sind, welche die Belastbarkeit der flächendeckenden Transfusionsblut-Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland aus eigener Sachkunde beurteilen und insofern auch das Risiko der Vernichtung aller Anti-HBc-haltigen Blutspenden einschätzen können. Dennoch hat das BGA sich über die einhelligen Bedenken dieser Experten ohne jede Nachprüfung des Sachverhaltes hinweg gesetzt.

Den Weg der Dienstaufsichtsbeschwerde wählen wir deshalb, weil wir in dem hier beanstandeten Bescheid eine besonders grobe, objektiv gemeingefährliche Pflichtverletzung des Amtes sehen, welche umgehender Intervention der Dienstaufsicht bedarf. Im Verlauf eines langwierigen Rechtsbehelfsverfahrens wäre zu befürchten, daß durch unablässig desinformierende Propaganda bestimmter Interessenten nicht wiedergutzumachender Einfluß auf die öffentliche Meinung ausgeübt und dadurch die Transfusionsblut-Versorgung der Bevölkerung irreparabel beeinträchtigt wird."

Die Beschwerdeführer ergänzten ihre Dienstaufsichtsbeschwerde am 7. September 1984 durch Vorlage eines Fachgutachtens des Vorsitzenden der Impfkommission der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. und Direktors des Hygienisch-bakteriologischen Landesuntersuchungsamtes Westfalen, Prof. Dr. G. Maass, und 21 Zuschriften von leitenden Krankenhausärzten aus Nordrhein-Westfalen zur Frage der Vertretbarkeit „einer weiteren spürbaren Verminderung des Trans-

fusionsblut-Angebotes aufgrund wissenschaftlich nicht begründeter Eingriffe". Das vom Blutspendedienst in Auftrag gegebene „Gutachten beweist, daß der vom BGA geäußerte Verdacht, Faktor VIII-Präparate könnten bei Herstellung aus Blut mit dem Merkmal Anti-HBc schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen, wissenschaftlich nicht begründet ist." Die Beschwerdeführer betonten nochmals, „daß sowohl die Untauglichkeit des Verzichtes auf Anti-HBc-haltiges Blut für den vorgegebenen Zweck als auch die gefährlichen Konsequenzen eines solchen Verzichtes für die Volksgesundheit dem BGA **vor** Erlaß des o. a. Bescheides von kompetenter Seite förmlich bekanntgegeben worden waren, dort jedoch offensichtlich nicht in die Ermessenserwägungen einbezogen worden sind."

Die fachlichen Stellungnahmen des Referates 346 im BMJFG, MR Dr. Göing, vom 31. August und 17. Oktober 1984 verwiesen darauf, daß im Interesse der Erreichung einer besseren Sicherheit für Faktor VIII-Produkte im Hinblick auf die Infektionsmöglichkeit gegenüber Hepatitis B, indirekt aber auch gegenüber AIDS und anderen Viren, die Einführung des Anti-HBc-Tests auf jeden Fall gerechtfertigt gewesen sei. Der BGA-Präsident habe bei seiner Entscheidung das Bestreben um die größtmögliche Sicherheit für die Bluter zugrundegelegt, während Prof. Dr. Maass und die Krankenhausärzte ihr Augenmerk auf den Ausschluß von Spendern und die sich daraus für die Versorgung der Bevölkerung mit Blut und Blutprodukten ergebenden Konsequenzen gerichtet hätten.

In einem Telefongespräch mit dem Vizepräsidenten des BGA, Günther Lewandowski, am 17. Oktober 1984 distanzierte sich der Präsident des DRK ausdrücklich von der Dienstaufsichtsbeschwerde. Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein hat dies bei seiner Zeugenvernehmung nachdrücklich bestätigt: Zwar habe er in der Sache die von den Blutspendediensten vertretenen Einwände für richtig gehalten, nicht jedoch das von den Unterzeichnern gewählte Verfahren.

Mit Schreiben vom 7. November 1984 wies das BMJFG, MD Elzer, die in der Dienstaufsichtsbeschwerde geäußerten Vorwürfe zurück:

„... Ihre Dienstaufsichtsbeschwerde gegen den Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes ... betrifft die Entscheidung des BGA zur Abwehr von Arzneimittelrisiken im Hinblick auf Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Arzneimittel vom 8. Juni 1984 — GV 7251-01-8301/78 — zu Anlage I zum Bescheid „Auswahl der Spender und Kontrolle der Einzelspenden". Dieser Bescheid bezieht sich speziell auf die Startmaterialien für die Faktor VIII-Gewinnung. Ihre Darstellung verallgemeinert aber die Anforderung für den speziellen Zweck der Faktor VIII-Gewinnung auf mögliche Bedenken bei Blutkonserven und andere Blutzubereitungen, da Anti-HBc-haltiges Blut nach dem Bescheid unter Risikoabwägung für die Blutertherapie als bedenklich anzusehen sei. Damit wenden Sie sich gegen mögliche Folgen und Auswirkungen eines speziellen Bescheides für Faktor VIII-Produkte auf das gesamte Blutspendewesen und auf andere Blutprodukte. Ihre Begründung geht jedoch nicht auf die Notwendigkeiten unter dem speziellen Blickwinkel der Faktor VIII-Produkte ein.

Der Bescheid und Ihre Rüge betreffen nicht denselben Gegenstand. Insofern entnehme ich Ihrer Beschwerde nur die Frage: Hat der Präsident des BGA bei seiner Entscheidung für die Startmaterialien von Faktor VIII-Produkten auch alle möglichen Weiterungen im Hinblick auf das gesamte Blutspendewesen bedacht?

Zunächst möchte ich in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, daß gegen die der Dienstaufsichtsbeschwerde zugrundeliegenden Anordnungen für Faktor VIII-Präparate bereits eine Reihe von Widersprüchen eingelegt worden ist. Die Entscheidung über diese Widersprüche wird zur Zeit vorbereitet. Da die Anordnungen wegen der eingelegten Rechtsbehelfe nicht wirksam wurden — die Anordnung der sofortigen Vollziehung ist derzeit nicht beabsichtigt —, sind nachteilige Folgen irgendwelcher Art nicht zu befürchten.

Im Widerspruchsverfahren werden die Gründe für und gegen den hier strittigen Ausschluß Anti-HBc-haltiger Blutkonserven und -zubereitungen nochmals überprüft. Die nicht leichte Entscheidung ist schon vor Erlaß des hier beanstandeten Erstbescheides gründlich und z. T. kontrovers erörtert worden.

Das vorgelegte Gutachten von Prof. Dr. Maass und die beigefügten Zuschriften gehen von anderen Überlegungen aus, als sie der Präsident des Bundesgesundheitsamtes im Hinblick auf die Sicherheit der Faktor VIII-Produkte für Bluter und seine AIDS-Risikoeinschätzung anstellen mußte. Der Präsident konnte für ein Arzneimittel insbesondere die zutage getretene AIDS-Übertragungsgefahr nicht hinnehmen, sondern mußte das Menschenmögliche für die Faktor VIII-Produkte zur Therapie der Bluter veranlassen.

Zur Herstellung des Faktor VIII-Präparates für Bluter ist bei einem Spenderpool von mehr als 5 000 Blutspenden unter Beachtung der epidemiologischen Situation (diese ist bei AIDS noch eine andere als bei Hepatitis B) die Gefahr durch Ausschluß von AIDS-Risikopersonen zu vermindern. Es kann nämlich sonst eine ganze Charge durch einen einzigen Risikospender unbrauchbar gemacht werden. Um unerkannte Risikopersonen zu entdecken, kann ein AIDS-unspezifischer Test verwendet werden (z. B. Test auf früher durchgemachte Hepatitis B). Er hat den Nachteil, daß er ungerechtfertigt eine große Zahl von Nicht-AIDS-Risikopersonen mit ausschließt.

Ähnliche Überlegungen stellte eine US-Firma unabhängig von der BGA-Entscheidung an und bringt entsprechende Produkte auf den Markt. Daß bei einem derartigen Vorgehen eine große Zahl von Spendern ungerechtfertigt ausgeschlossen wird, muß aus Sicherheitsgründen für das Produkt mit in Kauf genommen werden. Sie übertragen die Entscheidung für die Therapie der Bluter auf die damit zutage getretenen Sicherheitsnotwendigkeiten für das Blutspendewesen insgesamt. Hier hätte die Entscheidung für Faktor VIII in der Tat Folgen. Das zeigen vor allem auch die von Ihnen vorgelegten Zuschriften.

Herr Prof. Dr. Maass würdigt zwar in seinem Gutachten den Gesichtspunkt der Bundesgesundheitsamt-Entscheidung, kommt aber in der Endbewertung auf den ungerechtfertigten Spenderausschluß und nicht auf eine größtmögliche Sicherheit für die Bluter zurück.

Nach alledem kann ich Ihre in der Dienstaufsichtsbeschwerde geäußerten Vorwürfe nicht teilen.

Weder der Präsident des BGA noch einer seiner Mitarbeiter haben fachlich „unqualifiziert" gehandelt oder entschieden. Sie haben vielmehr die Möglichkeit ergriffen, die Produkte für Bluter sicherer zu machen, was eine fast gleiche Vorgehensweise bei einer US-Firma bestätigt und was bei der heutigen epidemiologischen Situation rückblickend unabweisbar notwendig war.

Aufgrund der aufgetretenen AIDS-Gefahr und der anderen Fremdviren wurde am 14. 11. 1983 eine Stufenplansitzung unter Beteiligung der Faktor VIII produzierenden Firmen für Faktor VIII-Produkte in Berlin unter Leitung des Präsidenten des BGA durchgeführt. Diese Sitzung ergab:

1. erste Anhaltspunkte über das Risiko der Gefahr von AIDS, Hepatitis non B und anderen Viren im Blut und Blutprodukten sowie
2. die inzwischen getroffenen organisatorischen Maßnahmen zur Auslese der Blut- und Plasmaspender, um die Übertragungsgefahr in einer gepoolten Herstellungscharge zu mindern.

In der Entscheidung des Bundesgesundheitsamtes vom 8. Juni 1984 wurden neben den allgemeinen und den bisherigen spezifischen Parametern auch der spezifische Anti HBc-Test und ein „Lebertest" zum verbesserten Ausschluß entsprechender Risiko-Spender mit Wirkung vom 1. Januar 1985 gefordert. Diese Forderung ist in einer Anlage zum Bescheid als „Auswahl der Spender und Kontrolle der Einzelspende" erhoben.

Ihre Andeutung einer Bevorzugung der Testreagentienhersteller wäre nur dann gerechtfertigt, wenn keine sachlichen Gesichtspunkte die Entscheidung des Präsidenten im Hinblick auf Faktor VIII-Produkte getragen hätten.

Aus den dargelegten Gründen kann deshalb die Entscheidung des Präsidenten zur Erreichung einer besseren Sicherheit für Faktor VIII-Produkte im Hinblick auf die Infektionsmöglichkeit gegenüber Hepatitis B, und indirekt auch AIDS und andere Viren nicht als ein „fachlich unqualifizierter Eingriff" verstanden werden."

2.4.2.4.5 Widerspruchsbescheide vom 12. Dezember 1984

Gegen den Bescheid vom 8. Juni 1984 legten 26 von 32 Adressaten betreffend 227 Arzneimittel Widerspruch ein und begründeten diesen in der Folgezeit. Zu Teil A führten sie meist an, die Indikationseinschränkung auf schwere und mittelschwere Hämophilie greife in die Behandlungsfreiheit ein, die Angabe von Herstellungsland, Chargengröße und Anzahl der Spender trage nicht zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit, sondern eher zur Verunsicherung der Anwender und Patienten bei. Fast alle Hersteller widersprachen der Angabe des Präparatenamens im Zusammenhang mit der möglichen Nebenwirkung „Übertragung von AIDS"; einige Faktor VIII-Präparate-Anbieter behaupteten auch in der zweiten Jahreshälfte 1984 noch, der Nachweis, daß durch diese Präparate AIDS übertragen wird, sei nicht erbracht, und äußerten Zweifel an der viralen Verursachung von AIDS bei Hämophilen. Richtig wurde angemerkt, daß die Non A/Non B-Hepatitis eine häufige Nebenwirkung dieser Blutprodukte ist.

Zu den Anordnungen der Spenderauswahl und Qualitätssicherung in Teil B wurde kritisiert, die Altersbegrenzung für die Spender widerspreche dem US-amerikanischen Antidiskriminierungsgesetz, die Trennung zwischen Blut- und Plasmaspendern sei nicht nachvollziehbar, die Spenderidentifizierung durch einen Lichtbildausweis in den USA nicht möglich, und es fehlten die Abfrage von AIDS-Symptomen sowie Hinweise für die körperliche Untersuchung. Bemängelt wurde des weiteren, daß keine Begründung für die geforderten Labortests gegeben wird, und das Vorgehen des BGA insoweit als „rechtlich zweifelhaft, wissenschaftlich nicht begründet und unangemessen" bezeichnet: statt des TPHA-Tests sei in den USA der RPR-Test vor der ersten Spende und dann alle vier Wochen bis vier Monate vorgeschrieben, der als Suchtest auf Lues vergleichbar geeignet und ausreichend häufig sei. Die Anti-HBc-Untersuchung führe nur zum Verlust von neutralisierenden Antikörpern im Plasmapool und somit zur Erhöhung des Hepatitisrisikos. Die Bestimmung des Leberwertes durch GPT oder ALT sollte nicht zur Spenderauswahl herangezogen werden wegen der Unsicherheit in der wissenschaftlichen Fachwelt in bezug auf die Sicherheit dieses Wertes. Da die Spenderrückverfolgung problemlos möglich sei, wurde ein Plasmamischungsverbot als überflüssig und nach den Kriterien der Arzneimittelsicherheit als entbehrlich betrachtet. Besonders für small pool-Präparate sei die Anzahl der Rückstellmuster zu groß und die Dauer ihrer Aufbewahrung zu lang. Zu den Fristen, innerhalb derer die angeordneten Maßnahmen umgesetzt werden sollen, forderten mehrere Unternehmen die Einräumung angemessener Übergangsfristen, so insbesondere zum Aufbrauch und für den Beginn der Herstellung der Faktor VIII-Präparate unter den geänderten Vorgaben, obwohl in der Sitzung der Lenkungsgruppe die zeitlichen Bedingungen akzeptiert worden waren.

Am 1. November 1984 fand auf Einladung des federführenden Rechtsreferates R die interne Erörterung der Widerspruchsbegründungen im BGA statt. Ausweislich eines Vermerks vom 23. Oktober 1984 sollte dabei zu den Problemschwerpunkten Angabe des Herstellungslandes, Mischungsverbot, Anordnung der Laboruntersuchungen, insbesondere Erforderlichkeit der angeordneten Tests, sowie besondere Regelungen für die small pool-Präparate vom RKI (A, A I) und dem Arzneimittelinstitut (G V, G II 6) Stellung genommen werden.

Nach einer weiteren Sitzung der Lenkungsgruppe am 12. November 1984 leitete das Rechtsreferat (R)

am 20. November 1984 den 1. Entwurf des Widerspruchsbescheides an A, A I, G II, G V zu. Sein Leiter, der als Zeuge vernommene Burkhard Sträter, bat, insbesondere die Anordnung zur Angabe des Landes und Ortes der Gewinnung des Blutplasmas zu überprüfen. Er begründete, daß wegen der Inkubationszeit von AIDS an den Fristen zur Aufbewahrung der Unterlagen nach Anlage I und der Rückstellmuster trotz der Einwände der Unternehmen festgehalten werden soll, und bat um einen Formulierungsvorschlag des RKI, um in der Anlage II einen Absatz für die Ausnahme bei small pool-Präparaten und eine Beschreibung des Virusinaktivierungsverfahrens aufzunehmen, das laut Teil B II 3 des Bescheid-Entwurfes mit Wirkung vom 1. Januar 1985 angeordnet werden sollte.

Während G II 6 (Dr. Uwe Wolff) dem Rechtsreferat R am 27. November 1984 vorschlug, Teil B II 3 so zu fassen, daß nur noch solche Präparate in den Verkehr gebracht werden dürfen, die einem thermischen Virusinaktivierungsverfahren unterzogen wurden, sprach sich am 28. November 1984 A (Prof. Weise) dafür aus, diese Forderung für Präparate vorzusehen, die aus importiertem Plasma hergestellt bzw. fraktioniert eingeführt wurden. Als Begründung führte er an, das DRK Nordrhein-Westfalen und Baden-Württemberg, die Faktor VIII-Konzentrate aus ihren Blut- und Plasmaspenden herstellten und fast ausschließlich die in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft liegenden Hämophiliezentren belieferten, würden durch die kurzfristige Einführung eines Inaktivierungsverfahrens vor patent- und lizenzrechtliche Schwierigkeiten gestellt und müßten befürchten, ihren Markt zu verlieren. Damit wäre das Bestreben, in der Plasmaversorgung Ausgangsmaterial von einheimischen Spendern zu fordern, unterlaufen bzw. in sein Gegenteil verwandelt.

A I (Prof. Dr. Meinrad Koch) war in seiner Stellungnahme an R (Sträter) am 4. Dezember 1984 der Ansicht, daß die von den Herstellern angewandten Virusinaktivierungsverfahren so „disparat" sind, daß eine umfassende Beschreibung kaum möglich erscheint. Er empfahl, nur solche Verfahren anzuerkennen, von denen zu vermuten ist bzw. von den Herstellern behauptet wird, daß sie das Hepatitis B-Virus zerstören.

Aus dem Studium der vom BGA beigezogenen Unterlagen ließ sich nicht erkennen, weshalb die Behörde letztlich von der Anordnung eines Virusinaktivierungsverfahren abgesehen hat. Bei der Befragung der Zeugen Burkhard Sträter, Prof. Dr. Wilhelm Weise und Dr. Uwe Wolff ergab sich folgendes Bild:

Während der Zeuge Dr. Uwe Wolff nicht nachvollziehen konnte, weshalb die Anordnung des von ihm vorgeschlagenen thermischen Virusinaktivierungsverfahrens unterblieben ist, führte Prof. Dr. Wilhelm Weise bei seiner Vernehmung aus, er habe Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. der therapeutischen Unbedenklichkeit hitzeinaktivierter Präparate vorgetragen. Mit Blick auf das Blut- und Plasmaspendeaufkommen sollte vermieden werden, durch die Einführung der Inaktivierungsmaßnahmen und den damit bedingten Aktivitätsverlust mehr ausländisches Plasma importieren zu müssen. Die deutschen Plasmaströme sollten nicht abgeschnitten werden, da diese hinsichtlich ihrer Infektiosität weniger gefährlich waren als das aus dem Ausland eingeführte Plasma. Außerdem habe das Amt immer die Eigenverantwortung der pharmazeutischen Hersteller gesehen, und es sei nicht nötig gewesen, etwas anzuordnen, was diese bereit wären ohnehin zu tun.

Der damalige Leiter des Rechtsreferates, Burkhard Sträter, führte aus, die Anordnung des Hitzeinaktivierungsverfahrens sei vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes zur Wirksamkeit und dem nicht abzuschätzenden Risiko des Verlustes von Spenden nicht vertretbar gewesen. Deshalb sei — auf Entscheidung des BGA-Präsidenten hin — der Entwurf des Widerspruchsbescheides insoweit abgeändert worden.

Diese Aussage steht jedoch im Gegensatz zu den Forderungen vieler namhafter Faktor VIII-Hersteller, die vor dem Widerspruchsbescheid massiv die Einführung eines Inaktivierungsverfahrens gefordert hatten.

So hatte die Firma Immuno bereits am 7. Juni 1984 — also unmittelbar vor der Versendung des Erstbescheides — die fehlende Auflage des BGA moniert. In ähnlicher Weise äußerte sich die Firma Tropon in ihrem Widerspruch vom 10. August 1984:

> „Der am 8.6.84 auf dieses Hearing (i. e. vom 14. November 1983) begründete Bescheid ... ist u. E. teilweise nicht Ausdruck des von den Experten damals geäußerten Erkenntnisstandes und berücksichtigt nicht die zwischenzeitlich auf diesem Gebiet erreichten Fortschritte (z. B. Hitzebehandlung von Konzentraten, Entdeckung von HTLV-III)."

Die Firma Behringwerke AG teilte mit Schreiben vom 31. August 1984 dem BGA im Zuge des Widerspruchsverfahrens mit:

> „Viel wichtiger für die Arzneimittelsicherheit als alle vom BGA angeordneten Maßnahmen sind Schritte im Herstellungsverfahren zur Inaktivierung infektiöser Erreger. Wir besitzen mit dem „Faktor VIII HS Behringwerke" ein Präparat, das sich grundlegend von anderen unterscheidet. Durch unser Verfahren (zehnstündiges Erhitzen in Lösung auf 60 Grad Celsius) werden unter reproduzierbaren Bedingungen eventuell vorhandene Viren in jeder Charge inaktiviert."

Aufschlußreich in mehrerer Hinsicht ist schließlich ein Schreiben der Firma Immuno vom 6. November 1984 an das Paul-Ehrlich-Institut, in dem die Unterzeichner Dr. Kaeser und Dr. Schuster den Adressaten, Prof. Dr. Reinhard Kurth, um die Validierung der von ihnen angewandten Virusinaktivierungsverfahren im Rahmen eines von ihrer Firma zu bezahlenden Gutachtens bitten. Darin heißt es:

> „Die Bereitstellung gerinnungsaktiver Arzneimittel, die Verfahren unterworfen wurden, die geeignet sind, auch den mutmaßlichen Erreger der Immundefizienz zu inaktivieren, ist sicher von großem öffentlichen und gesundheitspolitischem Interesse, da die Prognose für die betroffenen Hämophilen einerseits nahezu infaust, eine Gefährdung auch Nicht-Hämophiler durch Verabrei-

chung von Prothrombin-Komplex-Konzentraten und anderer Plasmaderivate nicht auszuschließen ist."

Die Formulierung, die Prognose für die Hämophilen sei nahezu infaust, dokumentiert nach Auffassung des Untersuchungsausschusses zum einen, wie von seiten der Hersteller das Risiko für die Bluter Ende 1984 tatsächlich eingeschätzt wurde, und zum anderen, wie sie die Gefährdung von Patienten außerhalb der Hämophilie durch PPSB sahen. Dieser Hinweis wurde offensichtlich nicht vom Paul-Ehrlich-Institut zum Anlaß genommen, im Zuge der Amtshilfe das BGA auf dieses Problem bzw. auf erkennbare Defizite bei notwendigen Maßnahmen der Gesundheitsbehörden zur Gefahrenabwehr bei Non Faktor VIII-Präparaten hinzuweisen.

Vertreter der Pharmaindustrie bewerteten das Absehen von einer Anordnung zur Virusinaktivierung, dieser aus ihrer Sicht entscheidenden Sicherheitsmaßnahme, als eine Protektionsmaßnahme zugunsten des DRK, wie aus einem — den Widerspruchsbescheid vom 12. Dezember 1984 kommentierenden — Brief der Firma Immuno vom 20. Dezember 1984 an den Bundesvorstand einer Krankenkasse zu entnehmen ist. Dort heißt es u. a.:

> „An dieser Stelle ist anzumerken, daß das BGA sowohl von der zuerst geäußerten Absicht, die Zulassung für nicht inaktivierte Produkte zurückzunehmen, als auch von der danach angekündigten Absicht, ein Virusinaktivierungsverfahren vorzuschreiben, wieder abgekommen ist, möglicherweise mit Rücksicht auf die nicht-kommerziellen Hersteller von Faktor VIII-Präparaten."

Einige Hersteller haben (wie erst aus den vom BMG dem Untersuchungsausschuß mit Schreiben vom 31. März und vom 8. Juli 1994 überlassenen Unterlagen ersichtlich) tatsächlich bis 1986 und teilweise bis 1987 Gerinnungspräparate (insbesondere PPSB) ohne Inaktivierungsverfahren in Verkehr gebracht.

Bis in die jüngste Zeit hinein verteidigt sich das DRK gegen Vorwürfe, damit gegen Anordnungen des BGA verstoßen zu haben, mit der Begründung, es habe zum Oktober 1985 keine Anordnung des BGA gegeben, die die Anwendung von Virusinaktivierungsverfahren bei der Herstellung zur Vorschrift gemacht hätte (vgl. dazu z. B. die Äußerungen des DRK-Präsidenten Sayn-Wittgenstein, SPIEGEL Nr. 19, 1994, S. 16: „Lediglich ein Bluttest war Vorschrift").

Das Verhalten des DRK und anderer Hersteller sowohl aus dem kommerziellen wie aus dem nichtkommerziellen Bereich (Blutspendedienste) widerlegt somit nach den Erkenntnissen des Untersuchungsausschusses gleich zwei zentrale Annahmen der Gesundheitsbehörden über die Auswirkungen der von ihnen getroffenen Maßnahmen:

1. daß die Virusinaktivierungsverfahren, die nicht vom BGA vorgeschrieben wurden, von allen pharmazeutischen Unternehmen in Eigenverantwortung angewandt wurden,
2. daß im Hinblick auf die Virusinaktivierungsverfahren das Vorgehen des BGA — bezogen auf Faktor VIII — von den pharmazeutischen Unternehmen als „ein wissenschaftlich begründeter Standard" akzeptiert wurde, der auch für Non Faktor VIII-Präparate wie z. B. PPSB zu gelten hatte.

Inhaltlich wurden die Widerspruchsbescheide (als Dokument 74 abgedruckt im Teil 4.1) gegenüber den Bescheiden vom 8. Juni 1984 folgendermaßen verändert:

Die Maßnahmen im Teil A werden mit Wirkung zum 1. März 1985 angeordnet. In der Packungsbeilage ist im Abschnitt Zusammensetzung der wirksame Bestandteil der Menge nur als Sollwert zu deklarieren, auf Angaben zu Herstellungsland oder -ort wird verzichtet, und bei der Zahl der Spenden, die zu einer Charge beigetragen haben, sowie der verarbeiteten Plasmamenge, ist die Zahl der Einzelspenden, nicht mehr der -spender anzugeben. Neu aufgenommen wird die Anordnung anzugeben, ob und nach welchem Verfahren eine Behandlung des Präparates mit dem Ziel einer Virusinaktivierung durchgeführt wurde. Auch die Angaben im Abschnitt Nebenwirkungen werden dahingehend variiert, daß grundsätzlich darauf verwiesen wird, daß durch die Anwendung von Faktor VIII-Präparaten Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Erregern — auch bislang unbekannter Natur — ausgelöst werden können und dies „z. B. für Non A/Non B Hepatitis und seltener für das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS)" gilt.

Die Maßnahmen im Teil B werden nunmehr mit Wirkung zum 1. Juli 1985 angeordnet. Die zur Auswahl der Spender und Kontrolle der einzelnen Spender gemäß Anlage I zu erhebenden Daten und Feststellungen sind für die doppelte Dauer der Haltbarkeit, mindestens jedoch fünf Jahre lang, gerechnet vom Zeitpunkt der Blutentnahme, aufzubewahren. Unter B II wird das Verbot von Mischungen von Plasma aufgehoben, und nur jede Charge, die aus mehr als 20 Einzelspenden hergestellt wird, ist vor dem Inverkehrbringen auf Qualität und Unbedenklichkeit gemäß Anlage II zu prüfen.

Mit sofortiger Wirkung wird die Anordnung betreffend die Aufbewahrung von fünf Rückstellmustern, die im Erstbescheid noch unter Teil B II 4 erfaßt war, geregelt, und Präparate, die aus Plasma von weniger als 20 Einzelspender hergestellt wurden, werden davon ausgenommen.

Außerdem wird die sofortige Vollziehung angeordnet.

Die Anlage I wird dahingehend ergänzt, daß die im Land der Spende geltenden Bestimmungen und konkret bezeichnete Mindestanforderungen an die Auswahl der Spender und Kontrolle der Einzelspenden zu beachten sind. Für Ausgangsmaterial, das zur Faktor VIII-Produktion verwendet werden soll, müssen anläßlich jeder Blutspende als Laboruntersuchungen ein Test zur Erkennung der frischen oder behandlungsbedürftigen Lues, der Nachweis von LAV/HTLV III-Antikörpern, HBsAg- und GPT-(ALT-) Bestimmung sowie — falls ein LAV/HTLV III-Antikörpertest nicht verfügbar ist — zum Ausschluß von Risikospenden TPHA-Test und Anti-HBc-Bestimmung durchgeführt werden. Spender der Risikoplas-

men und -seren sind von weiteren Blutspenden auszuschließen.

Die Widerspruchsbescheide wurden den Unternehmen, die Rechtsbehelf eingelegt hatten, am 12. Dezember 1984 zugestellt.

2.4.2.4.6 Fristverlängerung vom 20. Februar 1985

Mit Bescheid des BGA vom 20. Februar 1985 wurde die Anordnung zur Laboruntersuchung betreffend den LAV/HTLV III-Antikörpernachweis hinsichtlich des Beginns ihrer Wirkung auf den 1. Oktober 1985 verlängert, da der entsprechende Test in den USA noch nicht zugelassen sei und in der Bundesrepublik noch nicht zur breiten Verfügung stehe.

Die Verfügung ist abgedruckt im Teil 4.1 als Dokument 75.

In der Begründung des Bescheides des BGA vom 20. Februar 1985 an die Stufenplanbeteiligten heißt es wörtlich:

> „Mit der Fristverlängerung vom 01. 07. 1985 auf den 01. 10. 1985 wird dem Einwand der pharmazeutischen Unternehmer Rechnung getragen, daß entgegen den Erwartungen z. Z. des Widerspruchsverfahrens der HTLV-III-Antikörpertest derzeit in den USA noch nicht zugelassen ist und in der Bundesrepublik noch nicht zur breiten Anwendung zur Verfügung steht.
>
> Sollten sich die Erwartungen auf eine in Kürze bevorstehende Verfügbarkeit des Tests nicht bestätigen, haben die pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der Fristverlängerung die Möglichkeit, sich auf die in Anlage 1 unter 6.5 genannten Alternativen einzurichten. Eine nochmalige Fristverlängerung zur Einführung des HTLV-III-Antikörpertests wird das Bundesgesundheitsamt auf keinen Fall gewähren.
>
> Um weiteren Fehlinterpretationen vorzubeugen, wird zur Klarstellung darauf hingewiesen, daß die Anordnung unter B I 2 zum nunmehr auf den 01. 10. 1985 verschobenen Termin zur Folge hat, daß Arzneimittel, die ohne Durchführung des Labortests hergestellt werden, ab dem genannten Termin nicht mehr verkehrsfähig sind. Dies ergibt sich aus dem Wortlaut des Bescheides, mit dem — so einleitend — die Zulassung geändert wird. Ein Arzneimittel darf nur entsprechend der Zulassung in den Verkehr gebracht werden. Dies gilt nicht nur für den pharmazeutischen Unternehmer, sondern für alle am Arzneimittelverkehr Beteiligten. Andernfalls würde ein Verstoß nach § 5 AMG vorliegen. Eine rechtzeitige Produktionsumstellung vor dem Termin ist daher erforderlich, um die kontinuierliche Verkehrsfähigkeit der Präparate sicherzustellen.
>
> Im übrigen gebietet die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers, die unberührt von Entscheidungen der Zulassungsbehörde besteht, angesichts des gravierenden Infektionsrisikos, alle Anstrengungen zu unternehmen, schnellstmöglich den HTLV-III-Antikörpertest oder einen Surrogattest einzuführen. Der gesetzte Termin kann daher nur als letzter vertretbarer Zeitpunkt angesehen werden, soweit eine vorherige Risikominderung technisch nicht durchführbar ist."

Im Februar 1985 wurde der Fachöffentlichkeit der kommerzielle HIV-Antikörper-Test der Firma Abbott in Landshut vorgestellt. Hieran nahm der als Referatsleiter für das Sachgebiet Notfall-Medizin, in dessen Zuständigkeit das Bluttransfusionswesen fiel, und mit dem Problem der HIV-Übertragung durch Frischblut (Blutkonserven) befaßte MR Dr. Horst Zöllick im Auftrag des Ministeriums teil.

2.4.2.4.7 Angebot für ein vorläufiges, flächendeckendes Blutspender-Screening

Fachleute hatten auf die Dringlichkeit des HIV-Tests hingewiesen. Die politische und zeitliche Entwicklung bei der Einführung des HIV-Tests in den USA hätte das BGA dazu veranlassen müssen, dem BMJFG einen eigenen Weg für die Bundesrepublik Deutschland zu empfehlen.

Prof. Dr. Gerhard Hunsmann vom Deutschen Primatenzentrum (DPZ), Abteilung Virologie und Immunologie, Göttingen, hatte am 1. November 1984 vom Bundesforschungsministerium Mittel für einen Forschungsauftrag „Entwicklung von Methoden zum Nachweis von Antikörpern gegen Lymphadenopathie-assoziiertes Virus" — registriert unter BGA Nr. 1002/84 — erhalten. Prof. Hunsmann hatte am 26. November 1984 anläßlich einer Besprechung unter Leitung von Prof. Dr. Manfred Steinbach diesem vorgeschlagen, das Primatenzentrum könne die Antigenproduktion für ein derartiges Testvorhaben übernehmen. Voraussetzung sei eine rasche Förderung mit Personal- und Sachmitteln (ca. 250 000 DM für sechs Monate). Diesen Vorschlag erneuerte und erläuterte Prof. Hunsmann mit seinem an Prof. Steinbach als dem zuständigen leitenden Beamten gerichteten Schreiben vom 30. November 1984, in dem auf die Testung von „über 3 000" Blutseren aus verschiedenen deutschen Städten mit Hilfe eines HTLV III-ELISA-Tests und einer Immunpräzipitation als Bestätigungstest verwiesen wird. Etwa 0,2 % dieser Seren zeigten in beiden Tests eine positive Reaktion.

Es ist dem Untersuchungsausschuß unverständlich, daß dieser Brief nicht unmittelbar zum Anlaß für eine Krisensitzung mit Fachvertretern für Virusdiagnostik genommen wurde, um mögliche Schritte zur Verbesserung der Sicherheit von Blutspenden hinsichtlich des „AIDS-Virus" zu diskutieren und unverzüglich in die Wege zu leiten. Da am 30. November 1984 der Zeitpunkt der Zulassung bzw. des Inverkehrbringens eines verläßlichen, kommerziellen Routinetests nicht abzusehen war, hätte das Ministerium insbesondere die Testung der Blutspender mit einem „vorläufigen" HIV-Antikörper-Test forcieren können. Dieser hätte zwar noch Unzulänglichkeiten bezüglich Sensitivität und Spezifität beinhaltet, wäre jedoch in jedem Falle spezifischer als sonstige vom BGA geforderte Surrogattests gewesen. Entsprechende Tests wurden auf regionaler Ebene — ohne Unterstützung der Bundes-

regierung — in einzelnen Blutspendediensten, z. B. ab Januar 1985 im Blutspendedienst des DRK Berlin, in Zusammenarbeit mit virologischen Diagnose-Instituten durchgeführt.

Als keine Antwort des Ministeriums erfolgte, wandte sich der Nobelpreisträger Prof. Manfred Eigen vom Max-Planck-Institut in Göttingen persönlich an Bundesminister Dr. Geißler. In einem Brief vom 19. Dezember 1984 setzte er sich für den Vorschlag von Prof. Hunsmann ein:

„... Angesichts der Wichtigkeit für die Volksgesundheit (und die darin liegende politische Brisanz) bitte ich Sie, in diesem Fall möglichst schnell zu handeln. Die Arbeit von Prof. Hunsmann ist mir wohlbekannt, ihre Bedeutung ist international anerkannt. Hier ergibt sich die Möglichkeit, Forschungsergebnisse sehr schnell in die Praxis zum Wohl der Volksgesundheit umzusetzen. Mein Rat ist, das auf einen befristeten Zeitraum bezogene Angebot schnell und unbürokratisch zu akzeptieren."

Obwohl auch das BGA mit Schreiben vom 27. Februar 1985 mitteilte, daß die von Prof. Hunsmann geleitete Abteilung als geförderte Institution geeignet erscheine, diagnostische Standards für LAV/HTLV III-Antigene und Antiseren herzustellen, erfolgte noch immer keine Reaktion aus dem Bundesministerium, nicht einmal eine Eingangsbestätigung oder ein Zwischenbescheid.

Deshalb wandten sich Prof. Eigen und Prof. Hunsmann am 11. März 1985 mit einem gemeinsamen Schreiben erneut an Bundesminister Dr. Geißler mit der Bitte, sich der Angelegenheit persönlich anzunehmen.

Erst dieser Brief wurde dem Minister vorgelegt. In seiner Antwort vom 10. April 1985 an Prof. Manfred Eigen entschuldigte Bundesminister Dr. Geißler die Verzögerungen mit einer „längeren Krankheit des Seuchenreferenten" und führte u. a. aus:

„Das Bundesministerium stützt seine Entscheidungen auf die Anhörung von Gutachtern. Herr Prof. Hunsmann konnte dort seine Meinung vortragen. Die jetzt zugelassenen Tests werden zu einer Klärung der Situation führen, die Sie im letzten Absatz Ihres Schreibens vom 11. März 1985 erwähnen. Es ist mir verständlich, daß einige Forscher diese Wartezeit bis zur Lizenzierung der Tests für unerträglich hielten. Prüfinstitute dürfen nur wirksame, konstante, sichere und in ihrem Aussagewert überprüfte Testsysteme (falsch positive und falsch negative Ergebnisse) zulassen und die einzelnen Chargen daraufhin überprüfen."

Bei seiner Zeugenvernehmung auf den Vorgang angesprochen, stimmte Dr. Heiner Geißler der Auffassung des Untersuchungsausschusses zu, daß ihm als Minister ein solcher Vorgang hätte gleich vorgelegt werden müssen, glaubte allerdings nicht, daß es bei der Annahme des Angebots von Prof. Hunsmann zu einer schnelleren Einführung des Testes gekommen wäre, weil auch dann Unternehmen und Blutspendedienste auf Fristverlängerung bestanden hätten.

Mitverantwortlich für die verzögerte Beantwortung war aus Sicht des Untersuchungsausschusses die im Schreiben von Bundesminister Dr. Geißler erwähnte „Anhörung von Gutachtern", insbesondere wohl die Auffassung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) und ihres Präsidenten Prof. Deinhardt.

An der Sitzung des Diagnostikausschusses dieser Vereinigung am 3. Dezember 1984, auf der man sich ausführlich mit Hunsmanns Vorschlag beschäftigte, nahmen neben den Ausschußmitgliedern als ständige Gäste Prof. Kurth (PEI) und Prof. Koch (BGA) sowie als zusätzlich eingeladene Mitglieder u. a. Prof. Hunsmann selbst und aus dem Ministerium MR Dr. Göing teil.

Prof. Deinhardt übermittelt am 7. Dezember 1984 dem BMJFG das Protokoll der Sitzung. Als Ergebnis der Beratungen über den Vorschlag von Prof. Hunsmann heißt es dort:

„Der Diagnostikausschuß der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten empfiehlt, die Testung auf Antikörper gegen das HTLV III auf Pilotstudien zu beschränken, die nur in virologischen Instituten durchgeführt werden sollen, die über eine besondere Erfahrung verfügen und darüber hinaus auch diagnostisch versiert sind. Die Mitglieder sind der Meinung, daß gegenwärtig nicht ausreichend wissenschaftliche Erfahrungen vorliegen, die einem einzelnen Labor ermöglichen, ausreichend verläßliche und kontinuierlich reproduzierbare Teste in der erforderlichen Qualität und Quantität so herzustellen, daß sie über den allgemeinen Gebrauch eines großen heterogenen Benutzerkreises in der Routine verfügbar sind.

Dieser Beschluß wurde einstimmig von den Mitgliedern des Diagnostikausschusses verabschiedet, ebenso von den ständigen Gästen. Von den zusätzlich eingeladenen Gästen stimmten drei dem Beschluß zu, Prof. Hunsmann stimmte dagegen."

MR Dr. Göing, der also ebenso wie die Vertreter des BGA (Prof. Dr. Meinrad Koch) und des PEI (Prof. Dr. Reinhard Kurth) die Entscheidung dieses Gremiums der DVV mittrug, verfaßte im Zusammenhang mit dem „Mahnschreiben" der Professoren Eigen und Hunsmann am 16. März 1985 einen Vermerk, in dem es heißt:

„Herr Prof. Hunsmann ... dürfte der Veranlasser der Schreiben von Prof. Eigen sein. Prof. H. hat große Mengen des HTLV III-Antigens hergestellt und glaubte damit die Bundesrepublik rasch bedienen zu können. Für einen einigermaßen sicheren HTLV III-Test im Normal-Labor bedarf es aber eines sicheren Testsystems und einer Reihe weiterer Voraussetzungen, um einen einwandfreien Nachweis von HTLV III-Antikörpern positiver Personen zu gewährleisten. Aus diesem Grund hatten die im Diagnostikausschuß ... versammelten Wissenschaftler Schwierigkeiten mit Prof. Hunsmann, der nicht einsehen wollte, daß durch Abgabe seines Materials noch lange kein sicherer Test gewährleistet ist. Verständlicherweise konnte es bei der gegebenen epidemiologischen Situation keiner abwarten, bis lizensierte Tests auf dem

Markt waren. Das ist aber jetzt der Fall. Insofern ist die überreaktive Situation, die kommerziellen Hersteller zeitlich überholen zu wollen, vorbei. Herr H. hätte im Hinblick auf falsch positive und falsch negative Testergebnisse erhebliche Verwirrung gestiftet ... Infolge der eingetretenen Gesamtsituation glaube ich, daß die Absicht des Schreibens von Prof. Eigen z. T. überholt ist. Insofern ist die verzögerte Beantwortung des Schreibens von Vorteil."

Diese Bewertung teilt der Untersuchungsausschuß nicht. Angesichts der bedrohlichen Sicherheitslücke bei der Spenderauswahl ging es nicht um einen Infektionsnachweis, sondern darum, kurzfristig und für eine Übergangszeit mehr Sicherheit für die Empfänger von Blut und Blutprodukten zu erreichen.

Der Untersuchungsausschuß stellt fest, daß anhand dieses exemplarischen Vorgangs deutlich wird, daß eine schnelle und sachgerechte Behandlung der AIDS-Sicherheit im Blutspendewesen infolge nachlässiger oder hinhaltender Bearbeitung durch Beamte des Ministeriums erschwert wurde.

2.4.2.4.8 Aufbrauch verkehrsunfähiger Präparate, Rückruf

Da im Rahmen des Stufenplanverfahrens keine Anordnung bezüglich der Einführung eines Inaktivierungsverfahrens getroffen wurde und auch keine Empfehlung des BGA an die zuständigen Landesbehörden erging, nicht virusinaktivierte Faktor VIII-Konzentrate vom Markt zurückzurufen, war es möglich, daß ein Hersteller gleichzeitig neben einem virusinaktivierten auch ein nicht virusinaktiviertes Präparat anbieten konnte. Dies hatte zur Folge, daß es den Behandlern zum einen überlassen blieb, ab wann diese ihre Patienten auf virusinaktivierte Präparate umstellten, und zum anderen, daß diese nicht virusinaktivierten Präparate zunächst aufgebraucht wurden, was wiederum die Gefahr unnötiger Neuinfektionen begründete. Insbesondere für die Hämophilie-Patienten, die im Rahmen einer Heimselbstbehandlung einen Vorrat an Faktorpräparaten mit Verfallsdatum bis zu zwei Jahren im eigenen Kühlschrank aufbewahrten, zeugt ein Dulden dieser Gefährdung von einem fahrlässigen Verhalten der Behandler.

2.4.2.4.9 Zusammenfassung

— Der erste AIDS-Verdachtsfall bei Hämophilen wurde dem BGA im April 1983 gemeldet. Prof. Dr. Johanna L'age-Stehr, BGA, versuchte damals, diesen Fall aufzuklären, was ihr jedoch wegen mangelnder Kooperation der behandelnden Ärzte nicht gelang. Dadurch konnten die Behandler und pharmazeutischen Unternehmer lange Zeit die Argumentation aufrecht erhalten, daß es in Deutschland keinen gesicherten AIDS-Fall bei einem Bluter gibt.

— Erst auf Anfrage der Food and Drug Administration (FDA), USA, ob die Bundesrepublik Deutschland ein Einfuhrverbot von Blutkonserven aus den USA wegen des dortigen Auftretens von AIDS erwäge, wurde angeregt, ein Stufenplanverfahren einzuleiten.

— Trotz entsprechender Hinweise der Industrie und amtsinterner Risikoeinschätzung der Blutprodukte wurde das Stufenplanverfahren wegen der Gefahr von AIDS auf Faktor VIII-Präparate beschränkt.
Dies muß als eine für den Untersuchungsausschuß nicht nachvollziehbare wissenschaftliche und administrative Fehleinschätzung bewertet werden.

— Aufgrund der Sachanhörung vom 14. November 1983, zu der Hersteller, mehrere Behandler und DRK-Landesverbände geladen waren, erging am 8. Juni 1984 mit vorgesehener Wirkung zum 1. September 1984 ein Bescheid. Dieser enthielt unter anderem die Anordnung, das Herstellungsland oder den Ort anzugeben, in dem das Ausgangsmaterial gewonnen wurde, das Verbot, Plasmen aus verschiedenen Herkunftsländern zu mischen, die Anordnung, jede Charge vor dem Inverkehrbringen zu prüfen, sowie eine Anti-Hbc-Bestimmung anläßlich jeder Blutspende vorzunehmen. Ferner sollte in der Packungsbeilage unter Nebenwirkungen die Möglichkeit der Übertragung bisher unbekannter Erreger (z. B. Hepatitis Non A/Non B, AIDS) angegeben werden. Gegen diesen Bescheid legten die meisten Hersteller Widerspruch ein.
Der Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen/Lippe erhob außerdem Dienstaufsichtsbeschwerde gegen den BGA-Präsidenten.

— Der für sofort vollziehbar erklärte Widerspruchsbescheid erging am 12. Dezember 1984. Die Nennung des Herkunftslandes für Plasma, das Verbot, Plasmen aus verschiedenen Herkunftsländern zu mischen, die Anordnung der Prüfung jeder Charge vor dem Inverkehrbringen sowie die Anti-HBc-Bestimmung anläßlich jeder Blutspende waren in ihm nicht mehr enthalten. Neu aufgenommen wurde die Auflage anzugeben, ob und nach welchem Verfahren ein Präparat virusinaktiviert wurde, wohingegen die Anordnung eines Hitzeinaktivierungsverfahrens trotz massiver entsprechender Forderungen seitens der Hersteller unterblieb. Die Maßnahmen sollten zum 1. März bzw. 1. Juli 1985 in Kraft treten.
Mit Bescheid vom 20. Februar 1985 wurde die Anordnung zur Laboruntersuchung betreffend den LAV/HTLV III-Antikörpernachweis auf den 1. Oktober 1985 als letztmöglichen Termin verlängert, soweit eine vorherige Risikominderung technisch nicht möglich sei.

2.4.2.5 Fortgang der Erkenntnisse

2.4.2.5.1 Stufenplanverfahren wegen des Verdachts auf HIV-Kontamination bei Faktor VIII-Produkten trotz Hitzebehandlung in den Jahren 1986/1987

Am 13. Oktober 1986 leitete das BGA durch ein Schreiben von Dr. Karl Stockhausen ein Stufenplanverfahren, Gefahrenstufe I, wegen des Verdachts auf HIV-Kontamination bei Faktor VIII-haltigen Humanarzneimitteln trotz Hitzebehandlung ein. Dies geschah, nachdem in „The Lancet" vom 5. April 1986 über Einzelfälle von Serumkonversionen bei Hämophilie-Patienten nach Gabe von hitzebehandelten Faktor VIII-Präparaten berichtet worden war. Ebenfalls hatten Prof. Gürtler et al. bei dem 3. Rundtischgespräch im Mai 1986 (!) auf Risiken der Trockenhitzeinaktivierung aufmerksam gemacht, wobei im übrigen auch hier verdeutlicht wurde, daß dies sowohl Faktor VIII- wie Faktor IX-Präparate betraf. In ihrem Vortrag „Ungeklärte Serokonversionen nach Substitution mit hitzeinaktivierten Faktoren-Konzentraten" wiesen sie ausdrücklich darauf hin, daß bei der Untersuchung des Infektionsrisikos die Verteilung des Virusmaterials in den Konzentraten und dabei die verschiedenen Virusinaktivierungsverfahren unterschiedlich berücksichtigt werden müssen:

> „Bei Hitzeinaktivierung in Lösung oder chemischer Inaktivierung in Lösung ist die Virusverteilung praktisch zu vernachlässigen. Bei Dampfeinwirkung in feuchtem Milieu in lamellärer Schicht dürfte sie vernachlässigbar sein, während sie bei den Faktoren-Präparaten, die nach Abfüllung und Lyophilisation hitzebehandelt werden, die Virusinaktivierung beeinflußen kann. Letzteres ist abhängig von der durch Protein gebildeten Virusschutzhülle, der Entfernung des Virus vom Ort der Hitzeeinwirkung und schließlich von der insgesamt vorhandenen Virusdosis, so daß eine Unsicherheit im Hinblick auf eine mögliche HIV-Übertragung bei erst lyophilisierten, dann mit Trockenhitze behandelten Präparaten trotz der durchgeführten Hitzeeinwirkung bestehen bleibt." (vgl. Chronologie, Hrsg. W. Schramm, S. 463 ff.)

Zwar wies das BGA darauf hin, daß mehrere publizierte Untersuchungen belegten, daß mit entsprechenden Präparaten behandelte Patienten frei von HIV-Antikörpern blieben, doch forderte es die pharmazeutischen Unternehmen zur Ermittlung und Bewertung des Risikos auf, die gegenwärtig benutzten Packungsbeilagen vorzulegen, die praktizierte Spenderauswahl einschließlich der durchgeführten Prüfungen zum Ausschluß von HIV-infizierten bzw. Risikospendern darzustellen, das im Rahmen der Herstellung der in der Bundesrepublik Deutschland abgegebener Faktor VIII-haltiger Humanarzneimittel angewendete Inaktivierungsverfahren zu beschreiben, eine ausführliche Dokumentation des Inaktivierungsgrades der Einzelschritte des Verfahrens bezüglich infektiöser Agenzien, insbesondere des HI-Virus, eine Gesamtbeurteilung des Inaktivierungsverfahrens hinsichtlich der Wirksamkeit und je eine Stellungnahme vorzulegen zu dem möglichen Risiko der HIV-Übertragung durch Produkte aus Blutspenden von Personen, die HIV-ELISA — negativ waren, und ob eigenverantwortliche Maßnahmen durchgeführt wurden oder vorgesehen seien.

Der DRK-Blutspendedienst Rheinland-Pfalz teilte mit, nur Kryopräzipitate und Human-Fraktion I herzustellen, bei denen keine Inaktivierungsverfahren angewendet wurden. Ähnliches galt für den Blutspendedienst Hessen. Der DRK-Blutspendedienst Niedersachsen führte für seine Kryopräzipitate gleiches aus und teilte zu den Human-Faktor VIII-Konzentraten mit, diese in einem sieben Arbeitsschritte umfassenden Herstellungsverfahren zu produzieren, u. a. die Faktor VIII-Lösung für 10 Stunden auf 60° C in flüssiger Phase zu erhitzen. Der Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen/Lippe berichtete, seine Faktor VIII-Präparate dem sog. SDI-Verfahren zu unterziehen; und der DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg übermittelte, die Herstellung von Faktor VIII-Konzentraten aus gepooltem Plasma mit Einführung des HIV-Testes am 2. Mai 1985 eingestellt zu haben. Der Unterzeichner des Schreibens vom 21. Oktober 1986, Dr. Gerhart Fürst, wurde vom Untersuchungsausschuß zu den dafür angeführten Gründen vernommen, dies „ausschließlich unter dem Gesichtspunkt der Gefahr einer möglichen Übertragung von viralen Infektionskrankheiten veranlaßt" zu haben. Für die weiter hergestellten Kryopräzipitate entfalle wegen der Gewinnung aus maximal acht Blutspenden eine spezielle Behandlung zur Virusinaktivierung.

Von seiten der Firmen lagen dem Untersuchungsausschuß die Antworten der Alpha Therapeutic GmbH und der Behringwerke AG vom Oktober 1986 vor, die beide Hitzeinaktivierungsverfahren in wässriger Lösung von 20 bzw. 10 Stunden bei 60 ° C bei der Herstellung angaben.

Zur Auswertung der Stellungnahmen schaltete Dr. Stockhausen das Fachgebiet G II 6 des BGA ein, welches ein Verzeichnis der gebräuchlichsten Inaktivierungsverfahren erstellte. Dr. Stockhausen bat, dieses durch die Abteilung I im RKI auf ihre Effektivität der Virusinaktivierung hin zu bewerten. Dazu fand am 10. Februar 1987 eine Besprechung statt, an der u. a. Prof. Dr. Meinrad Koch und Dr. Johanna L'age-Stehr teilnahmen und deren Ergebnisse von Dr. Karl Stockhausen in einem Vermerk festgehalten wurden. Neben der Diskussion über zusätzliche Maßnahmen im Rahmen des laufenden Stufenplanverfahrens notierte der Mitarbeiter des Arzneimittelinstituts bei der Erörterung möglicher Maßnahmen hinsichtlich anderer Blutprodukte, daß nach Auskunft von Dr. L'age-Stehr dem BGA fünf Fälle von AIDS-Erkrankungen nach Anwendung von Faktor IX-haltigen Präparaten und ein Fall einer Serokonversion nach Anwendung von PPSB vorlägen. Diese Fälle sollten der Abteilung G V umgehend übermittelt werden (vgl. insoweit unter 2.4.2.6.3).

Am 27. Mai 1987 beendete das BGA das Stufenplanverfahren betreffend Faktor VIII-haltige Humanarzneimittel. In seinem Abschlußschreiben verwies Dr. Karl Stockhausen darauf, daß in einer Reihe von Untersuchungen gezeigt werden konnte, daß HIV stark hitzeempfindlich ist und deshalb bei der Herstellung von Faktor VIII-haltigen Arzneimitteln überwiegend Hitzeinaktivierungsverfahren angewendet würden,

um eine HIV-Kontamination der Fertigarzneimittel auszuschließen. Als Hitzeinaktivierungsverfahren seien sowohl solche in flüssigem als auch lyophilisiertem Zustand der Zwischenprodukte gebräuchlich, in geringerem Umfang auch noch „Kaltinaktivierungsverfahren". Er fuhr fort:

> „Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand ist nicht erkennbar, ob in bezug auf die Wirksamkeit der Virusinaktivierung zwischen den einzelnen Verfahren Unterschiede bestehen. Einzelfallberichte von Serumkonversionen bei Hämophilie-Patienten, die hitzebehandelte Faktor VIII-Präparate erhalten hatten ..., lassen keinen Anhaltspunkt für eine eventuell mangelhafte Wirksamkeit des eingesetzten Hitzeinaktivierungsverfahrens erkennen."

Das BGA sehe deshalb zur Zeit bei Faktor VIII-haltigen Arzneimitteln keine Notwendigkeit für Maßnahmen zur Risikoabwehr nach dem Stufenplan gem. § 63 AMG.

Dabei hatten L. G. Gürtler und W. Schramm bereits beim 17. Hämophilie-Symposium im November 1986 sieben Fälle von unerwarteten, z. T. im selben Jahr erfolgten HIV-Serokonversionen bei Hämophilen vorgetragen, die im Münchener Behandlungszentrum aufgetreten waren, nachdem diese Patienten Ende 1984 auf Trockenhitzepräparate umgestellt worden waren. Wie im April 1994 vom BMG initiierte Recherchen ergaben, war das BGA über den Sachverhalt auch durch einen Prof. Dr. Wilhelm Weise persönlich übergebenen Brief unterrichtet; dies bestätigte Prof. Dr. Wolfgang Schramm auf entsprechende Nachfrage des BGA.

Die Begründung des BGA nahm der Geschäftsführer der Immuno GmbH, Dr. Jürgen Schuster, zum Anlaß, sich am 1. Juli 1987 an Prof. Dr. Steinbach im BMJFFG zu wenden. Sie habe „in den Fachkreisen ungläubiges Kopfschütteln ausgelöst". Er verwies insbesondere auf die Beiträge von Schimpf, Dorner und Gürtler in den dem Schreiben beigefügten, 1987 herausgegebenen Verhandlungsbänden zum 3. Rundtischgespräch über aktuelle Probleme der Substitutionstherapie Hämophiler, das im Mai 1986 stattgefunden hatte. Diese zeigten „enorme Unterschiede der Inaktivierungsverfahren im Hinblick auf die HIV-Inaktivierung und erst recht bei der Inaktivierung von Hepatitis-Viren". Weiterhin müsse gefragt werden, warum „bis heute keine Virusinaktivierungsverfahren bei den diversen Gerinnungsfaktorenkonzentraten vorgeschrieben sind, Mindestanforderungen an die Effektivität der Verfahren gestellt werden und analog zu Faktor VIII-haltigen Arzneimitteln bei Faktor IX-haltigen Arzneimitteln entsprechende Maßnahmen ergriffen worden sind oder ergriffen werden. Faktor IX-haltige Präparate haben bei Hämophilie B-Patienten in nahezu gleichem Ausmaß wie Faktor VIII-haltige Arzneimittel bei Hämophilie A und v. Willebrand-Patienten zur Anti-HIV-Positivität geführt. Darüber hinaus dürfte es durch Faktor IX-haltige PPSB-Präparate auch in den sonstigen klinischen Anwendungen (z. B. Marcumarblutungen) zu einer unbekannten Zahl von HIV-Infektionen gekommen sein."

Obwohl der Abteilungsleiter im BMJFFG sich die Schlußzeichnung des Antwortbriefes vorbehalten hatte, da er — so Prof. Dr. Steinbach bei seiner Zeugenvernehmung — die Vorwürfe für einen bedeutsamen Vorgang hielt, erhielt der Absender gleichwohl am 24. Juli 1987 eine Antwort aus dem BGA von Dr. Karl Stockhausen, der um Präzisierung der Aussage über die Wirksamkeit der derzeit praktizierten HIV-Inaktivierungsverfahren bat. Die von Dr. Schuster angeführten Beiträge ließen seine Interpretationen nicht zu. Zur weiteren Aufklärung des HIV-Risikos übermittelte ihm das BGA einen umfassenden Fragenkatalog und bat ihn, entsprechende Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

Darauf antwortete Dr. Jürgen Schuster am 13. August 1987. Er hielt nochmals fest, daß „am Ende des ersten Stufenplanverfahrens von seiten der Industrie angeboten wurde, den Vertrieb sämtlicher nicht virusinaktivierter Faktor VIII-Konzentrate (nur auf diese bezog sich das damalige Stufenplanverfahren, nicht auf Faktor IX-haltige Konzentrate) einzustellen und mit sofortiger Wirkung nur noch inaktivierte Präparate abzugeben. Hierauf ist das BGA in keiner Weise eingegangen."

Der Geschäftsführer der Immuno GmbH setzte sich sodann mit verschiedenen Verfahren der Inaktivierung von Faktoren-Konzentraten auseinander: Trokkeninaktivierung, Inaktivierung mit feuchter Hitze (in wässriger Lösung oder Dampf) und den Ausbeuteverlusten. Hier fügte er an: „Dies ist auch ein hoch interessanter und nicht zu vernachlässigender Aspekt, da menschliches Plasma nicht in beliebigen Mengen beschaffbar ist und bei unnötiger Verschwendung des Rohstoffes durchaus Versorgungsprobleme für Hämophile auftreten könnten."

Immuno habe jedenfalls nach Analyse der ihnen damals vorliegenden Fakten und Verdachtsmomente Anfang 1987 die Konsequenz gezogen und auf freiwilliger Basis das 1983 eingeführte und damals trokken inaktivierte Präparat Faktor VIII TIM 2 aus der Zeit vor Beginn des Anti-HIV-Screenings zurückgerufen. Man habe eine größere Anzahl von Konzentratpackungen, die überwiegend in der ersten Jahreshälfte 1985 hergestellt worden seien, aus den Kliniken, vor allem aus den stationären Notfalldepots, zurückerhalten. Noch wesentlich eindeutiger seien die vorliegenden Daten im Hinblick auf die unterschiedliche Verfahrenswirksamkeit zur Inaktivierung von Hepatitis-Viren.

2.4.2.5.2 Stufenplanverfahren für Blutgerinnungspräparate außer Faktor VIII und für Humanproteine in den Jahren 1987/1988

Möglicherweise als Reaktion auf die Intervention der Immuno GmbH leitete das BGA mit Schreiben vom 12./13. August 1987 erneut ein Stufenplanverfahren, Gefahrenstufe I, betreffend die Abwehr von Arzneimittelrisiken bei Blutgerinnungspräparaten diesmal außer Faktor VIII ein. Dr. Karl Stockhausen begründete dies damit, daß zwar nach Einschätzung der WHO das HIV-Infektionsrisiko in starkem Maße reduziert bzw. weitgehend ausgeschlossen sei, wenn

die Immunglobulin-, Faktor VIII- und IX-Präparate aus HIV-Antikörper freiem Ausgangsmaterial gewonnen und/oder wirksamen Inaktivierungsverfahren während der Herstellung unterzogen würden, wobei eine besondere Bedeutung für die Sicherheit der thermischen und chemischen Inaktivierung zukomme, doch seien in der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur in den letzten Jahren wiederholt Fälle von HIV-Infektionen berichtet worden, bei denen die betroffenen Personen zum Zeitpunkt der Untersuchung anläßlich der Testung bei der Blutspende keine Anzeichen für die Bildung von HIV-Antikörpern bzw. der für eine AIDS-Erkrankung typischen klinischen Symptome erkennen ließen. Um das Risiko des sog. diagnostischen Fensters und die Frage, ob eine unbestimmte Minderheit von Personen trotz bestehender HIV-Infektion möglicherweise nie HIV-Antikörper in nachweisbaren Mengen entwickelten, bewerten zu können, wurden die pharmazeutischen Unternehmen aufgefordert, Stellungnahmen abzugeben zur Häufigkeit, mit der HIV-infizierte Spender zum Ausgangsmaterial für die Herstellung von Blutgerinnungspräparaten beitragen, die zum Zeitpunkt der Spende HIV-Antikörper frei waren, zu zusätzlich durchgeführten Sicherheitsmaßnahmen, zur Wirksamkeit der angewendeten Inaktivierungsmaßnahmen in bezug auf HIV — falls nicht bereits schon zu dem bei Faktor VIII durchgeführten Stufenplanverfahren dokumentiert — und wiederum, ob eigenverantwortliche Maßnahmen durchgeführt wurden oder vorgesehen seien sowie Vorlage der gegenwärtig benutzten Packungsbeilagen.

Betreffend Humanproteine einschließlich Albumin in Humanarzneimitteln leitete das BGA mit Schreiben vom 11. Dezember 1987 ein Stufenplanverfahren, Gefahrenstufe II, ein. Dr. Karl Stockhausen verwies darauf, daß in jedem Fall „zur Gewährleistung einer am heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand orientierten Anwendungssicherheit" die Durchführung wirksamer Virusinaktivierung als fester Bestandteil des Herstellungsverfahrens unerläßlich sei und der Sicherheitsstatus in bezug auf die Übertragung von infektiösen Agenzien für die Arzneimittel ermittelt und bewertet werden solle. Von den pharmazeutischen Unternehmen forderte das BGA deshalb eine Darstellung der praktizierten Spendenauswahl einschließlich der durchgeführten Prüfungen zum Ausschluß von Risikospender(inne)n, eine Stellungnahme zum Restrisiko einer HIV-Übertragung, eine Beschreibung des Herstellungsverfahrens, vor allem jener Verfahrensschritte, die geeignet sind, möglicherweise vorhandene infektiöse Agenzien einschließlich HIV zu inaktivieren, unter Angabe der Art des Wirksamkeitsnachweises und der Effektivität des Verfahrens, zusätzlicher Verfahren der Endproduktkontrolle, die die Freiheit von infektiösen Agenzien belegen, und wiederum Vorlage der Packungsbeilagen und Nachfrage zu eigenverantwortlich durchgeführten oder vorgesehenen Maßnahmen. Das BGA teilte zugleich seine Absicht mit, sollte eine Spenderauswahl nicht anhand der „Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion" durchgeführt werden, dies durch Auflage anzuordnen.

Von den angeschriebenen 45 Herstellern betreffend 198 Arzneimittel lagen bis zum Vermerk von G V 43 am 21. Januar 1988 insgesamt 38 Stellungnahmen, davon neun vorläufige, vor. Aus den Sicherheitsstandards zu den einzelnen Produktgruppen zog Dr. Karl Stockhausen den Schluß:

„Alle Produkte werden nach den geltenden Richtlinien für Spenderauswahl, Spenderkontrolle und Herstellungsverfahren (Richtlinie für Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion, DAB 9, Pharm. Eur.) hergestellt.

Kernstück des Sicherheitssystems in bezug auf die Übertragung von Viren ist die Inaktivierung im Rahmen der Herstellung, deren Wirksamkeit erwiesen ist. Die Herstellungsverfahren entsprechen damit dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand. Die nach diesen Verfahren hergestellten Produkte bergen nach mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit kein HIV-Übertragungsrisiko. Mehrere Millionen Anwendungen dieser Produkte über mehrere Jahrzehnte bestätigen dies."

Die beabsichtigte Auflage wurde daher nicht ausgesprochen.

2.4.2.5.3 Stufenplanverfahren für Blutgerinnungsfaktor I- bis XIII-haltige Humanarzneimittel außer Faktor VIII im Jahre 1988

Erst mit der Entdeckung eines neuen AIDS-Erregers, des sog. HIV 2, leitete das BGA ein neues Stufenplanverfahren, Gefahrenstufe II, wegen des Infektionsrisikos durch Anwendung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut bzw. Geweben ein. Mit Schreiben von 21. Januar 1988 wies das BGA die pharmazeutischen Unternehmer auf die Möglichkeit hin, daß HIV 2 über entsprechende Arzneimittel auf die damit behandelten Patienten dadurch übertragen wird, daß bei den zusätzlich zur Spendenprüfung eingesetzten Testverfahren solche verwandt werden, die nicht oder nicht mit der erforderlichen Empfindlichkeit HIV 2-Antikörper erfassen. Deshalb forderte das BGA zur Ermittlung des Risikos die Unternehmen zur Beantwortung von Fragen und zur Vorlage von Unterlagen auf und kündigte an, sollten sich die eingesetzten diagnostischen Tests als nicht hinreichend empfindlich in bezug auf die Erkennung von HIV 2-infizierten Ausgangsmaterialien erweisen, sei beabsichtigt, einen entsprechend empfindlichen Test durch Auflage anzuordnen. Mit dem Anhörungsschreiben vom 14. Juli 1988 im Rahmen des Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe II, diesmal unter ausdrücklicher Einbeziehung von Faktor VIII in die „Blutgerinnungsfaktor I — XIII-haltigen Humanarzneimittel", gab das BGA seine Absicht bekannt, die Arzneimittelinformation im Abschnitt „Nebenwirkungen" zu ändern und die Infektionssicherheit und Qualität der Arzneimittel durch Auflage des Herstellungsverfahrens einschließlich der Stufen, die die Virusinaktivierung bewirken, und durch gezielte Befragung der Spender anläßlich jeder Spende auf Sexualkontakte mit Westafrikaner(inne)n zu gewährleisten.

Am 11. Dezember 1988 erging dann schließlich für „Arzneimittel aus menschlichem(n) Blut, Organen oder Geweben, Blutgerinnungsfaktor I-XIII-haltige Humanarzneimittel außer Faktor VIII" — dessen Ausgrenzung für den Untersuchungsausschuß nicht nachvollzogen werden kann — der für sofort vollziehbar erklärte Stufenplanbescheid, mit dem in die Packungsbeilage im Abschnitt „Nebenwirkungen" aufzunehmen war, daß bei der Anwendung von aus menschlichem Blut hergestellten Arzneimitteln die Übertragung von Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern — auch bislang unbekannter Natur — nicht völlig unwahrscheinlich ist. Als Beispiel sollte die Non A/Non B-Hepatitis angeführt werden. Zur Auswahl der Spender und Infektionssicherheit der Fertigarzneimittel wurde angeordnet, zum einen, geeignete Maßnahmen zu treffen, um Personen, die Sexualkontakte mit infizierten Afrikaner(inne)n bzw. deren Sexualpartnern hatten, von der Spende (Entnahme) auszuschließen, und zum anderen im Wege der Auflage das Herstellungsverfahren, wie es im Anhörungsschreiben vom 14. Juli 1988 angekündigt worden war. Darüber hinaus wurde mit Wirkung vom 1. Januar 1993 angeordnet, nur Ausgangsmaterial zu verwenden, das mit staatlich zugelassenen Tests anläßlich jeder Spende auf Abwesenheit von Antikörpern gegen HIV 1 und HIV 2 überprüft worden war.

2.4.2.6 HIV-Infektionen durch PPSB

2.4.2.6.1 Nichtberücksichtigung von PPSB bzw. anfängliche Beschränkung von staatlichen Maßnahmen auf Faktor VIII-Präparate

Dem Risiko einer Infektionserkrankung durch PPSB-Präparate, die u. a. in der Herz- und Unfallchirurgie, z. B. bei inneren Blutungen nach Verkehrsunfällen, bei der Geburtshilfe (Kaiserschnitt) und nach Marcumarbehandlungen, verwendet werden, ist — neben den Hämophilie B-Patienten — ein der Größe und Zusammensetzung nach nicht erfaßbarer Personenkreis ausgesetzt. Im Vorfeld der Anhörung des BGA am 14. November 1983 zur Risiko-Nutzen-Abwägung von Faktor VIII-haltigen Fertigarzneimitteln war allen Beteiligten — BGA, Herstellern und Behandlern — bekannt bzw. hätte bekannt sein müssen, daß bei allen Blutprodukten, also auch Faktor IX-, PPSB-Produkten, Fibrinogen, und bei Bluttransfusionen die Gefahr der Übertragung einer neuen Viruserkrankung bestand.

Gleichwohl wurde das Stufenplanverfahren im Herbst 1983 auf Faktor VIII-Präparate beschränkt. Zwar wurde von seiten der vernommenen Mitarbeiter des BGA bei ihren Zeugenaussagen mehrfach betont, daß die im Widerspruchsbescheid dieses Stufenplanverfahrens vom 12. Dezember 1984 angeordneten Maßnahmen, wie z. B. bezüglich der Spenderauswahl und der Vorschrift der Testung des Ausgangsmaterials ab 1. Oktober 1985, auch für Non-Faktor VIII-Präparate Wirkung gehabt hätten, da bei der Spende in der Regel nicht nach der späteren Verwendung differenziert würde. Die Empfänger des Widerspruchsbescheids, die Plasmaderivate herstellenden Unternehmen sowie das DRK, sahen jedoch darin keinen auch für Non-Faktor VIII-Präparate oder gar für alle Gerinnungspräparate geltenden wissenschaftlichen Standard gesetzt.

Dies geht z. B. aus dem schon erwähnten Schreiben der Firma Immuno vom 20. Dezember 1984 hervor, in dem deren Geschäftsführer, Dr. Schuster und Dr. Kaeser, diese Ungleichbehandlung kritisch kommentierten:

> „Ob und wann die hier vorgestellten Maßnahmen durch die Behörde auch auf andere Gerinnungsfaktorenkonzentrate wie Faktor IX und PPSB ausgedehnt werden, läßt sich zur Zeit nicht erkennen, obwohl dies zumindest hinsichtlich der Virusinaktivierung aus unserer Sicht sinnvoll erscheint."

Die Auswertung der Akten und der Zeugenvernehmungen ergab, daß weder im BGA noch im BMG je ermittelt worden ist, wie häufig und bei welchem Personenkreis bzw. in welchen Gebieten PPSB im Nicht-Hämophilie-Bereich zur Anwendung gekommen ist. Gleiches gilt für die Verbrauchszahlen von PPSB.

Während im Stufenplanverfahren betreffend Faktor VIII-Präparate im Jahr 1983 genaue Verbrauchszahlen ermittelt wurden, fehlten und fehlen dem BGA bis heute einigermaßen verläßliche Zahlen über den Verbrauch von PPSB, insbesondere außerhalb der Behandlung von Hämophilie B-Patienten, die jedoch von großer Bedeutung für eine Risikoeinschätzung gewesen wären.

Die vernommenen Zeugen aus dem BGA bzw. BMG konnten jedenfalls keine genauen Angaben über den Verbrauch von PPSB im Nichtbluterbereich machen.

Der Zeuge Dr. Jürgen Schuster, Immuno GmbH, erklärte, sein Unternehmen habe für diesen Bereich bis etwa 1985 bei einem nur geringen Marktanteil ca. 3 bis 4 Mio. Einheiten jährlich absetzen können; Marktführer seien die amerikanischen Hersteller, die Behringwerke AG und das DRK gewesen.

Der Zeuge Hans Hermann Alt, Leiter der Kreiskrankenhausapotheke in Mutlangen, gab vor dem Untersuchungsausschuß an, er habe aufgrund der Rechnungsunterlagen für die Jahre 1984 und 1985 ermittelt, in welchem Umfang PPSB in seinem Zuständigkeitsbereich verbraucht worden sei. Er führte aus, daß die von ihm geleitete Krankenhausapotheke alle drei Kliniken des Ostalbkreises versorgt. Dieser Landkreis habe eine Einwohnerzahl von etwa 280 000 Einwohner. Die Apotheke habe damals etwa je 100 Ampullen PPSB 200 und PPSB 400 im Jahr verbraucht, also insgesamt etwa 60 000 I. E. Der Zeuge Alt sagte weiter aus, man sei „häufig mit ein bis zwei, maximal drei Ampullen" pro Patient ausgekommen. Dies bedeutet, daß PPSB bei durchschnittlich 100 Patienten des Landkreises pro Jahr zur Anwendung kam. Diese Einschätzung hat der Zeuge Dr. Martin Redenbacher, einer der beiden Chefärzte an der Inneren Abteilung der Staufer-Klinik Schwäbisch Gmünd in Mutlangen, bei seiner Vernehmung im wesentlichen bestätigt.

Rechnet man diese Angaben auf das gesamte Gebiet der alten Bundesrepublik Deutschland hoch, so wür-

de das bedeuten, daß jährlich bis zu 20 000mal PPSB an Patienten außerhalb der Hämophilie verabreicht wurde.

Vermittels Beweisbeschluß 12-52 wurde der Versuch unternommen, für ein Jahr (1983) retrospektiv PPSB-Verbrauchszahlen zu ermitteln, um wenigstens annähernd ein Bild geben zu können.

Nach der für den Untersuchungsausschuß erstellten Studie des Institutes für medizinische Statistik in Frankfurt a. M. ist von folgendem auszugehen:

Aufgrund einer Erhebung des Verbrauchs an 218 Akut-Krankenhäusern und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß etwa die Hälfte der Produkte über andere Vertriebswege (Blutbank, Direkteinkauf usw.) in Verkehr gelangten, ergibt sich ein Verbrauch von hochgerechnet 15,65 Mio. I. E. in Darreichungsformen von 100 bis 500 Einheiten. Bei 55 600 Flaschen waren die mit 250 I. E. am häufigsten, nämlich 30 000mal, vertreten.

Da die Studie keine Angaben über den Anwendungsbereich erlaubt, also insbesondere nicht zwischen Bluter- und Nicht-Bluterbereich differenziert, kann der Untersuchungsausschuß nur schätzen.

Aus den Umsatzzahlen des Bonner Hämophilie-Behandlungszentrums, die der Untersuchungsausschuß ausgewertet hat, ergibt sich, daß 1983 dort 75 Patienten mit schwerer Hämophilie B behandelt wurden (in den alten Bundesländern umfaßt dieses Patientenkollektiv ca. 350 bis 400 Patienten). An diese 75 Patienten wurden 1983 insgesamt 5,8 Mio. Einheiten verabreicht, davon entfielen auf Faktor IX-Präparate etwa 75 %, und lediglich die restlichen 25 % entfielen auf PPSB. Das heißt: Ungefähr 1,5 Mio. Einheiten PPSB wurden in diesem Jahr an etwa 20 % der deutschen Hämophilie B-Patienten verabreicht.

Vergleicht man die Bonner Zahlen mit denen anderer Behandlungszentren, ergibt sich, daß das Verhältnis beim Verbrauch von Faktor IX und PPSB in etwa gleich ist:

Die Universität Köln rechnete für die Behandlung von Hämophilie B-Patienten 1983 bei Faktor IX insgesamt 69 900 I. E. ab, aber lediglich 16 400 I. E. an PPSB. Das Behandlungszentrum an der Universität München hat 1983 für den gleichen Patientenkreis 125 500 I. E. Faktor IX, aber nur 32 100 I. E. an PPSB verabreicht. Das heißt, auch an diesen Einrichtungen war das Verhältnis von Faktor IX zu PPSB etwa 3 : 1 oder 75 % : 25 %; dies bestätigt also die Bonner Zahlen.

Wenn man diese Zahlen hochrechnet, kommt man auf einen Verbrauch von 7,5 Mio. I. E. PPSB bundesweit für alle Hämophilie B-Patienten.

Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß selbst bei konservativer Schätzung etwa die Hälfte (vermutlich jedoch mehr) des Gesamtverbrauchs an PPSB im Nicht-Bluterbereich zur Anwendung kam.

Wenn man unterstellt, daß Patienten in diesem Bereich oft nur ein einziges Mal PPSB erhielten, kommt man bei einer durchschnittlichen Gabe von 750 bis 1 000 I. E. pro Patient zur Annahme, daß allein 1983 mehrere tausend (5 000 bis 10 000) Mal PPSB-Präparate an Personen außerhalb der Hämophilie verabreicht wurden.

Um so erschreckender ist dann die Erkenntnis, daß sich, wie dem Schreiben des Chefarztes der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Schwäbisch Gmünd, Dr. med. M. Redenbacher, vom 23. September 1986 zu entnehmen ist, eine Patientin, im Zusammenhang mit der Behandlung einer Nierenkolik, durch **einmalige** PPSB-Verabreichung mit HIV infizierte: „Die Patientin erhielt damals einmalig 400 E PPSB."

Therapieempfehlungen oder gar Indikationseinschränkungen — wie sie in den Bescheiden vom 8. Juni 1984 bzw. 12. Dezember 1984 für Faktor VIII-Präparate gegeben wurden — gab es nach den Erkenntnissen des Untersuchungsausschusses zumindest bis 1988 nicht.

Der Hamburger Hämophilie-Behandler Prof. G. Landbeck dagegen zog bereits aus seiner im September 1984 veröffentlichten jährlichen Statistik von AIDS-Erkrankungen bei Hämophilen in der Bundesrepublik, in der neben sieben Hämophilie A-Patienten auch ein Hämophilie B-Patient genannt wurde, den Schluß, „daß womöglich sowohl die Therapie mit Faktor VIII- als auch mit Faktor IX-Präparaten eine Rolle spielen dürfte."

Reaktionen der Gesundheitsbehörden das spezielle PPSB-Risiko betreffend unterblieben.

Lediglich im Nachgang zu dem im Dezember 1984 durch Widerspruchsbescheid abgeschlossenen Stufenplanverfahren fragte Dr. Stockhausen beim RKI mit Vermerk vom 23. August 1985 an, ob Maßnahmen auch bei anderen Arzneimitteln, die Blut bzw. Blutbestandteile enthalten, erforderlich seien, wenn ja, welche Blutbestandteile/Arzneimittel betroffen wären, und welche Maßnahmen kurz- bzw. längerfristig erforderlich wären.

In seiner an G V 43 (Dr. Karl Stockhausen) gerichteten Antwort hielt der Leiter des RKI, Prof. Dr. Wilhelm Weise, am 10. Oktober 1985 zum Risiko der Übertragung von infektiösen Agenzien, insbesondere von „AIDS", bei der Anwendung von Zubereitungen aus Humanblut fest, daß der für Faktor VIII gültige Warnhinweis bezüglich des Infektionsrisikos mit Ausnahme von Humanalbumin — wegen dessen sicheren Herstellungsverfahrens — bei allen zellulären und plasmatischen Blutderivaten in die Gebrauchsinformation aufzunehmen sei.

Daraufhin bat Dr. Stockhausen das A-Institut am 25. November 1985 „angesichts des großen Umfanges ... (nahezu 1 700 betroffene Arzneimittel)" um Angabe einer Prioritätenskala hinsichtlich eines höheren bzw. geringeren Übertragungsrisikos der einzelnen Präparategruppen. Die Reaktion des RKI ist dem Untersuchungsausschuß nicht bekannt.

1986 wurden die Warnungen an das BGA betreffend die Ungleichbehandlung von Non Faktor VIII-Präparaten deutlicher und dringender.

Im September 1986 veröffentlichte Prof. Landbeck die jährliche Todesursachenstatistik bei Hämophilen und stellte fest,

„daß Faktor VIII- wie Faktor IX-Konzentrate (bei therapiebedingten Virusinfektionen) ... in gleichem Maße beteiligt sind, entsprechen die Prozentzahlen doch in etwa dem Vorkommen beider Hämophilietypen in der Bevölkerung. Das bestätigt unsere Forderung nach gleichen Auflagen zur Infektionssicherheit in der kommerziellen Herstellung von Faktor VIII- wie auch Faktor IX-Konzentrationen." (Vgl. Chronologie, Hrsg: W. Schramm, S. 38—39).

Inzwischen waren bereits 66 Bluter an AIDS erkrankt, davon sieben mit Hämophilie B (11 %), 27 AIDS-kranke Bluter (41 %) waren schon tot.

Als das BGA immer noch nicht reagierte, schrieb Prof. Landbeck an den Direktor des Robert-Koch-Institutes, Prof. Dr. Weise, am 29. Oktober 1986. In seinem Brief heißt es:

„Die Vorstellungen über eine geringere Infektionsgefährdung durch konventionell hergestellte F.IX-Hochkonzentrate sind unzutreffend ...

Aus den Todesursachen Hämophiler ... geht hervor, daß der Tod an chronischer Hepatitis (dekompensierter Lebercirrhose) wie jetzt auch an AIDS Patienten mit Hämophilie A und solche mit Hämophilie B in etwa gleicher Häufigkeit trifft. ... Bedenkt man weiterhin, daß ein erheblicher Teil kommerzieller F.IX-Hochkonzentrate vor allem in kardiochirurgischen Einrichtungen verabfolgt wird, d.h. bei Patienten, die womöglich nicht konsequent auf therapiebedingte Virusinfektionen nachuntersucht werden, wird meine Sorge noch größer.

Gibt es auch bereits virusinaktivierte Faktor IX-Hochkonzentrate mit zumindest hoher Infektionssicherheit auf dem Markt ..., so sind noch viele konventionell hergestellte und oft billigere Konzentrate auf dem Markt unseres Landes, deren Anwendung nicht mehr vertreten werden kann und Anlaß zur Einleitung eines Verfahrens zur Risikoabwehr sein müßte."

Wenige Wochen zuvor war dem BGA der erste Fall einer HIV-Infektion im Nichtbluterbereich durch ein Non-Faktor VIII-Präparat mitgeteilt worden.

2.4.2.6.2 Der sogenannte Mutlangen-Fall

Durch ein Telefongespräch mit Frau Prof. Dr. Helm erfuhr Dr. Johanna L'age-Stehr im September 1986 von dem Fall einer 59jährigen Patientin, die aus dem Kreiskrankenhaus Schwäbisch Gmünd mit Sitz in Mutlangen in die Universitätsklinik Frankfurt a.M. überwiesen worden war, um dort eine HIV-Infektion abzuklären.

Mit Schreiben vom 9. Oktober 1986 teilte Prof. Dr. Eilke B. Helm die von Dr. Schlomo Staszewski, Zentrum der Inneren Medizin — Station Infektiologie, erstellte Kasuistik mit. Danach erkrankte die 59jährige Patientin Ende Juni 1986 mit Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme und Nachtschweiß. Im weiteren Verlauf trat eine Entzündung der Hals-Lymphknoten auf.

Wegen des Verdachts auf ein Lymphom wurde ein Lymphknoten entnommen und Material des Beckenkamms untersucht. Histologisch wurde in beiden Materialien die Diagnose eines malignen non-Hodgkin-Lymphoms gestellt. Bei einer Nachuntersuchung des Lymphknotens wurde die Diagnose jedoch verworfen und der Verdacht auf das Vorliegen eines erworbenen Immundefekts gestellt. Die daraufhin durchgeführte HTLV III-Serologie war sowohl im ELISA als auch im Western-Blot positiv.

Bei der Durchsicht der Krankenunterlagen ergab sich, daß die Patientin bis zum Sommer 1985 marcumarisiert worden war. Ursache für die Marcumarisierung waren ein Gefäßverschluß in den Venen und eine Lungenembolie, die im Mai 1985 nach einer Schrittmacher-Implantation aufgetreten war. Wegen ausgeprägten Blutes im Urin im August 1985 wurde das Marcumar abgesetzt und die Patientin mit 400 Einheiten PPSB substituiert.

Es solle sich dabei um ein Präparat der Firma Biotest gehandelt haben. Bluttransfusionen oder weitere Blutbestandteile hatte die Patientin während des stationären Aufenthaltes nicht erhalten. Der gegenwärtige gesundheitliche Zustand der Patientin wurde gekennzeichnet durch eine Schwellung des Halses, der Axeln und der Lymphknoten, Gewichtsverlust (5 kg) seit Juni 1986, Durchfälle, Haarausfall und einen trockenen Husten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit 48/100 n.W. (nach Westergreen) pathologisch erhöht. Es bestand eine Schwellung der Milz mit einer Größe von 5,8 x 11,5 cm. Die Patientin hatte hohe IgA-Titer gegen Zytomegalovirus, was auf eine akute CMV-Exazerbation (neuerliche Verschlechterung einer Krankheit) schließen ließ. Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulation ergab: 918 Lymphozyten, 383 Helferzellen, 415 Suppressorzellen, OKT 4^+/OKT 8^+-Quotient 0,9.

Dr. Staszewski kam zu dem Schluß, daß es sich insgesamt um ein Lymphadenopathie-Syndrom, hervorgerufen durch HIV, handele. Als Ursache der HIV-Infektion komme am ehesten, da aufgrund der Sozialanamnese andere Infektionsursachen ausgeschlossen waren, die Übertragung des Virus im Rahmen der Substitution mit PPSB in Frage.

Am 7. Oktober 1986 wandte sich Prof. Dr. Meinrad Koch (A I) auf dem Dienstweg an die Abteilung G V im Arzneimittelinstitut und berichtete von einem aus Deutschland gemeldeten Fall einer HIV-Infektion bei einer Patientin, bei der als „einziges plausibles Risiko" Injektionen von PPSB ermittelt worden seien; ein weiterer derartiger Fall werde untersucht. Diese Beobachtungen sollten zum Anlaß genommen werden, die Bedingungen für eine Zulassung aus Plasma hergestellter Produkte zu überdenken. „Die im Bescheid von 1984 geforderte Spenderauswahl und Hitzebehandlung von Faktor VIII-Präparaten gewährleistet offenbar nicht die erforderliche Sicherheit." Zwar verkannte Prof. Koch hier, daß im Rahmen des 1983/1984 durchgeführten Stufenplanverfahrens zu den Faktor VIII-Produkten keine Anordnung über ein bestimmtes Virusinaktivierungsverfahren ergangen ist, doch wird die Gefahr der HIV-Verseuchung für alle Blutprodukte deutlich.

Wenige Tage später — am 13. Oktober 1986 — übersandte Dr. Johanna L'age-Stehr (A I 1) an Dr. Karl Stockhausen die Kasuistik der vermutlichen HIV-Infektion durch 400 E PPSB im August 1985. Unter Bezugnahme auf die Vorlage von Prof. Koch an G V wiederholte sie, es bestehe Anlaß, die Bedingungen für die Zulassung aller aus menschlichem Plasma hergestellten Produkte zu überdenken. Neben einer rigorosen Spenderauswahl wären zusätzlich an Lentiviren erprobte Inaktivierungsmaßnahmen in Herstellungsverfahren dieser Produkte zu fordern.

Frau Prof. Dr. L'age-Stehr erklärte bei ihrer Zeugenvernehmung, daß sie nach der Meldung des PPSB-Falles sehr aufgeregt gewesen sei

> „... über die Dimension des Problems. Denn es war uns nicht bekannt, daß solche Präparate an Nicht-Bluter gegeben wurden. Erst hinterher haben wir uns schlau gemacht: Wer bekommt z. B. PPSB? Da erfuhren wir, daß dieses Präparat auch in Situationen gegeben wurde, wo ... Nichtbluter starke Blutungsprobleme bekommen ... da haben wir uns natürlich überlegt: Das muß ja eine Dimension sein, die geht vielleicht über das hinaus, was wir von den Blutern wußten".

Für den weiteren Ablauf nach Eingang der Meldung an das BGA ergibt sich aus den Dokumenten und Zeugenaussagen für den Untersuchungsausschuß folgender Sachverhalt:

Das BGA recherchierte zunächst bei der Firma Biotest, weil der Hausarzt der Betroffenen irrtümlich der Meinung war, nur diese Firma stelle PPSB her.

Erst ein Gespräch im November 1986 zwischen einem Mitarbeiter der Frankfurter Universitätsklinik — wohl Dr. Staszewski — und dem Krankenhausapotheker Alt konnte klären, daß in Mutlangen seit vielen Jahren nur PPSB der Behringwerke AG eingesetzt wurde. Daraufhin teilte Dr. Staszewski mit Schreiben vom 25. November 1986 Frau Prof. Dr. L'age-Stehr mit, daß der Verdacht gegen Biotest-PPSB nicht aufrechterhalten werden könne. Ein ausdrücklicher Hinweis, daß in Mutlangen nur „Behring-PPSB" verwendet wurde, fehlt in diesem Schreiben.

Am 2. Dezember 1986 meldete allerdings Hans Hermann Alt telefonisch und mit Telefax vom selben Tag den Fall an das Arzneimittelinstitut des BGA. Spätestens zu diesem Zeitpunkt hatte das BGA die Information aus Mutlangen, daß es sich um ein PPSB-Produkt der Behringwerke AG handelte. Am 4. Dezember 1986 eröffnete Dr. Stockhausen mit Telex an die Behringwerke AG das Stufenplanverfahren, Gefahrenstufe II. Das BGA forderte, zu insgesamt acht Fragen Stellung zu nehmen, insbesondere zum angewandten Inaktivierungsverfahren und zur Bewertung des gegenwärtigen Risikos, sowie die Chargennummern mitzuteilen.

Eine erste Antwort von der Behringwerke AG lag dem BGA am 9. Dezember 1986 vor. Darin heißt es unter Bezug auf die Fragen 6 und 8:

„6. Eine Stellungnahme, ob bei der Herstellung dieser Präparate ein Virusinaktivierungsverfahren angewendet wurde, und wenn ja, welches:

Unser Präparat PPSB wurde 1984 nach Hochreinigung in lyophilisiertem Zustand 10 Stunden bei 60 Grad Celsius erhitzt ...

8. Eine Stellungnahme, ob unsererseits eigenverantwortliche Maßnahmen zur Risikominderung durchgeführt wurden oder vorgesehen sind:

Die Laufzeit von PPSB betrug 1 Jahr. Die letzte Charge von PPSB hatte Laufzeitende im Oktober 1985.

Das Nachfolgepräparat Beriplex HS wird seit dem 1. Quartal 1985 über 10 Stunden bei 60 Grad Celsius in wäßriger Lösung erhitzt. Siehe hierzu auch unsere Änderungsanzeige vom 31. 01. 1985 betreffend Umstellung von PPSB 400 auf Beriplex 400.

Zur Bewertung des gegenwärtigen Risikos fügen wir hinzu: PPSB 400 wurde in lyophilisiertem Zustand 10 Stunden bei 60 Grad erhitzt ..."

Die beigefügte Packungsbeilage — Stand April 1984 — enthielt keinen Warnhinweis auf eine eventuelle HIV-Infektion, aber den Hinweis, daß das Präparat „mit großer Wahrscheinlichkeit als Hepatitis B-sicher anzusehen" ist.

Die als Ärztin im Bereich „Arzneimittelsicherheit" bei den Behringwerken tätige Dr. Ute Quast führte dazu im Zeugenstand aus, daß man sich bei Behring von diesem trockenerhitzten Präparat eine Virusinaktivierung im Hinblick auf HIV versprochen habe, daß sich aber in späteren Jahren herausstellte, daß dieses Verfahren nicht vollständig virussicher war.

Seit Anfang 1985 war dann auch das pasteurisierte Nachfolgeprodukt Beriplex auf dem Markt.

Nach Auffassung des Untersuchungsausschusses hätte das Unternehmen bei der in Eigenverantwortung vorzunehmenden Risiko-Nutzen-Bewertung das alte Präparat zurückziehen müssen. Zwar konnte die Zeugin Dr. Quast darlegen, daß die Behringwerke AG im Verlauf des Jahres 1985 den Krankenhäusern den Umtausch angeboten hatte. Inwieweit dies im Einzelfall geschehen ist, war jedoch nicht feststellbar; im Krankenhaus Mutlangen ist der Umtausch jedenfalls nicht erfolgt. Bei einem Infektionszeitpunkt vermutlich im August 1985 wäre der „Mutlangen-Fall" mit größter Wahrscheinlichkeit zu vermeiden gewesen.

Am 2. Februar 1987 meldete sich die Behringwerke AG bei Dr. Stockhausen ein zweites Mal. In dem Schreiben heißt es u. a.:

> „Dem Krankenblatt der Patientin ist keine genaue Definition des eingesetzten Präparates zu entnehmen ... Da die Klinik angibt, nur PPSB-Präparate der Firma Behring bezogen zu haben, könnte es sich um „Prothrombinkomplex PPSB 400" gehandelt haben.
>
> Der behandelnde Arzt kann sich nicht daran erinnern, welches Präparat er dem Kühlschrank entnommen hat; insbesondere hat er nicht die Chargennummer des angewendeten Präparates notiert. Deshalb können wir leider keine genauen Angaben hinsichtlich der Chargennummer des mögli-

cherweise am 22. August 1985 angewandten PPSB-Präparates machen."

Die Chargennummer des Präparates konnte auch deshalb nicht ermittelt werden, weil die Firma Behring damals noch nicht über eine Chargendokumentation verfügte oder die Chargennummer in den Rechnungsunterlagen mitgeliefert hatte.

Sowohl der behandelnde Arzt in Mutlangen, Dr. Martin Redenbacher, als auch der Krankenhausapotheker Alt gaben vor dem Untersuchungsausschuß an, in der betreffenden Zeit nur „Behring-PPSB" verwendet zu haben. Die Vermutung der Behringwerke AG, daß möglicherweise auch ein anderes Präparat (z. B. „Ärztemuster") verabreicht worden sei, wurde von beiden Zeugen ausgeschlossen.

Die Zeugin Dr. Quast von der Behringwerke AG gab bei ihrer Vernehmung zu, daß sie trotz einiger Zweifel letztlich davon ausgegangen sei, daß die Infektion wahrscheinlich durch PPSB von Behring verursacht worden sei. Die Firma habe dem auch Rechnung getragen und die Patientin später entschädigt.

Obwohl Vertreter des Krankenhauses erklärt hatten, nur „Behring-PPSB" verwendet zu haben, und obwohl auch die Behringwerke AG selbst intern sowie zum Beispiel im Schreiben an das BGA die Terminologie „PPSB 400" (statt Prothrombinkomplex PPSB 400) benutzte, stellte das BGA auf dieses Schreiben des Pharmaunternehmens hin seine Ermittlungen ein, ohne dessen Darstellung von sich aus zu überprüfen oder sich zu diesem Zweck mit dem Krankenhaus in Mutlangen in Verbindung zu setzen.

Ein ordnungsgemäßer Abschluß des Stufenplanverfahrens vom 4. Dezember 1986 konnte vom Untersuchungsausschuß nicht eindeutig festgestellt werden.

Die Aussage von Prof. Hildebrandt, dem Leiter des Arzneimittelinstituts, dies sei am 28. Juli 1987 geschehen, konnte vom Untersuchungsausschuß nicht nachvollzogen werden. Die Zeugen Alt und Dr. Redenbacher erklärten, vom BGA keine Informationen mehr erhalten zu haben; sie seien davon ausgegangen, daß sich der Verdacht zwischen der HIV-Infektion und der PPSB-Gabe in ihrem Krankenhaus nicht habe erhärten lassen.

Ebenso bekundete Dr. Staszewski bei seiner Vernehmung, vom BGA seit Dezember 1986 nichts mehr gehört zu haben. Auch in den Unterlagen zum Beweisbeschluß 12-4 findet sich kein entsprechender Vermerk.

Erst am 15. Dezember 1992 — nachdem der Fall in der Zeitschrift „Stern" veröffentlicht worden war — fragte der Krankenhausapotheker Alt beim BGA nach und erhielt am 8. März 1993 zur Antwort, daß vom BGA auf die beiden Schreiben der Firma Behringwerke hin der Fall nicht weiterverfolgt worden sei, da „aufgrund der unvollständigen, zum Teil widersprüchlichen Aussagen die aufgetretene HIV-Infektion nicht einem bestimmten Präparat zugeordnet werden konnte".

Für den Untersuchungsausschuß bleibt nicht nachvollziehbar, warum das Verfahren nicht weiterverfolgt wurde.

Auf entsprechende Fragen gab z. B. der Zeuge Prof. Kreutz als zuständiger Abteilungsleiter im Arzneimittelinstitut an, man habe keine Veranlassung gesehen, noch ein aktuelles Gefahrenpotential anzunehmen, weil das Präparat zum Zeitpunkt der Meldung Ende 1986/Anfang 1987 bereits seit Ende 1985 nicht mehr im Verkehr war und deshalb keine aktuelle Gefährdung mehr gegeben gewesen sei.

Der Untersuchungsausschuß hält nach der Beweisaufnahme folgendes zu diesem Fall fest:

1. Wenn sich auch die Chargennummer nicht ermitteln ließ, war doch das angewandte Präparat mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ein Behring-Präparat. Anhand der Rechnungsbücher des Mutlanger Krankenhauses wäre dokumentierbar gewesen, daß nur von Behring in der fraglichen Zeit PPSB bezogen wurde.
2. Aufgrund der Eintragung in der Krankenakte „PPSB 400" muß davon ausgegangen werden, daß es sich nicht um das seit 1985 in Verkehr befindliche pasteurisierte PPSB mit der Markenbezeichnung Beriplex handelte, sondern um das trockenerhitzte Vorgängerprodukt „Prothrombinkomplex PPSB 400", das nach Aussage der Zeugin Dr. Ute Quast seit 1978 im lyophilisierten Zustand 10 Stunden bei 60 ° C behandelt worden war.
3. Wenn mit großer Wahrscheinlichkeit das trockenhitzeinaktivierte PPSB 400 von Behring die HIV-Infektion verursachte, war damit für das BGA der Verdacht gegeben, daß dieses Inaktivierungsverfahren keine ausreichende Virussicherheit bot.
4. Unbestreitbar war und ist schließlich, daß mit diesem Fall erstmals dokumentiert war, daß über PPSB ein Patient außerhalb des Hämophiliebereichs HIV-infiziert wurde. Die neue Dimension von möglichen Opfern, die sich mit diesem Fall öffnete, führte beim BGA nicht zu entsprechenden Maßnahmen der Risikoabwehr, weder zur Ermittlung anderer diesem Risiko ausgesetzter Patienten, noch um mögliche Sekundärinfektionen zu vermeiden. Das Risiko von Sekundärinfektionen besteht bis heute fort. (In diesem Zusammenhang sei exemplarisch auf den dem Untersuchungsausschuß bei der Anhörung von Betroffenen geschilderten Fall eines Ehepaares hingewiesen, bei dem die Infektion des Mannes über ein PPSB-Präparat derselben Firma 1985 erfolgte. Als diese Infektion erst 1993 entdeckt wurde, war die Ehefrau inzwischen ebenfalls infiziert worden.)

2.4.2.6.3 Weitere HIV-Infektionen durch PPSB im 1. Halbjahr 1987

Die Ermittlungen des Untersuchungsausschusses ergaben außerdem, daß am 2. Februar 1987, als der zweite Brief der Behringwerke AG zu dem „Mutlangen-Fall" ans BGA ging, von derselben Firma eine weitere HIV-Infektion durch PPSB dem BGA gemeldete wurde.

Wieder handelte es sich um den Fall einer Frau, deren einziges Risiko offenbar darin bestand, daß sie im

November 1984 bei einem Kaiserschnitt PPSB der Behringwerke AG erhalten hatte.

Auch hier handelte es sich um das trockenhitzeinaktivierte PPSB, das in diesem Fall nur in einer anders konfektionierten Darreichungsform (PPSB 200 statt 400 wie in Mutlangen) gegeben wurde.

Die Zeugin Prof. Dr. L'age-Stehr führte bei ihrer Vernehmung aus, daß ihr dieser Fall vorenthalten worden sei. Sie habe erst 1994, als im RKI die vom Untersuchungsausschuß angeforderten Akten zusammengestellt worden seien, diese Meldung unter anderen Papieren (Vaterschaftsgutachten) des Institutes entdeckt. Dabei sei ihr aufgefallen, daß der damalige Institutsleiter, Dr. Wilhelm Weise, durch eine Umzeichnung im Verteiler, in dem ursprünglich Prof. M. A. Koch (A I) und sie selbst (A I 1) enthalten gewesen waren, dafür gesorgt habe, daß diese Fallmeldung nicht zu ihnen gelangte. Zum Beweis legte sie dem Untersuchungsausschuß eine Farbkopie des Vorgangs vor, auf dem die Umzeichnung deutlich wurde.

Dr. Weise gab bei seiner Zeugenvernehmung diese Umzeichnung zu, doch habe er dies veranlaßt, weil Frau Dr. L'age-Stehr seiner Auffassung nach nicht zuständig gewesen sei. Es habe nie in seiner Absicht gelegen, ihr oder anderen gegenüber diesen Fall zu verbergen.

Doch obwohl durch diese zweite Verdachtsmeldung die Parallele zum „Mutlangen-Fall" offensichtlich wurde, unternahm das BGA nichts.

Der Arzt Dr. Staszewski gab bei seiner Vernehmung an, daß im Juni 1987 ein weiterer Fall einer HIV-Infektion in der Frankfurter Universitätsklinik festgestellt worden war.

Es habe sich um eine 60jährige, schwerbehinderte Patientin mit Gerinnungsstörungen gehandelt, bei der nach gründlicher Untersuchung als einziges plausibles Risiko übrigblieb,

> „daß sie am 12. Dezember 1983 mit PPSB behandelt worden ist, wegen einer Zahnbehandlung . . . Wir sind dann in die Apotheke gegangen . . ., in die Klinikapotheke, und haben das Rezept gefunden, das man der Patientin verschrieben hatte damals, und da steht ganz klar drauf — ich habe hier auch eine Kopie — daß es das PPSB 400 Behring ist".

Dr. Schlomo Staszewski übergab eine Kopie des Rezeptes dem Untersuchungsausschuß und erklärte bei seiner Zeugenvernehmung, daß ihm und seiner Chefin, Frau Prof. Helm, sofort die Parallele zu dem „Mutlangen-Fall" deutlich geworden sei. In beiden Fällen habe es sich um klar nachgewiesene Fälle gehandelt, in denen kein anderes Infektionsrisiko in Frage gekommen sei.

Man habe den Fall dem BGA gemeldet, und zwar Frau Dr. Bunikowski vom AIDS-Fall-Register, die diese Meldung auch schriftlich bestätigt habe.

Gemeinsam mit Prof. Dr. Eilke B. Helm und Prof. Dr. Wolfgang Stille veröffentlichte Dr. Schlomo Staszewski die beiden „Frankfurter" Fälle wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung im Dezember 1988 in der Zeitschrift „AIDS-Forschung".

1992 beschäftigte sich eine Kleine Anfrage der SPD-Fraktion im Deutschen Bundestag mit der Blut-AIDS-Problematik. Punkt 9 der parlamentarischen Anfrage bezog sich ausdrücklich auf die beiden Fallmeldungen aus der Frankfurter Universitätsklinik, indem gefragt wurde, warum das BGA nicht sofort mit wirksamen Maßnahmen reagiert habe.

In der Antwort an den Deutschen Bundestag vom März 1992 (BT-Drucksache 12/2323) hieß es, es handele sich offenbar um **einen** Fall, der nachverfolgt wurde mit dem Ergebnis, daß er einem PPSB-Präparat einer bestimmten Firma nicht zugeordnet werden konnte und die eigentliche Infektionsursache unklar blieb, was von dem berichtenden Arzt (gemeint ist offenbar Dr. Staszewski, der jedoch nur die falsche Angabe korrigierte, es handele sich um Biotest) mit Schreiben vom 25. November 1986 bestätigt wurde.

Prof. Dr. Alfred G. Hildebrandt gab bei seiner Zeugenvernehmung auf entsprechende Vorhaltungen zu, daß diese Antwort in drei Punkten korrekturbedürftig sei. Zum einen hätte ein zweiter Fall in die Antwort aufgenommen werden müssen, dann hätte man schreiben müssen, daß es aus Sicht des BGA ein Produkt der Firma Behringwerke gewesen sei, und schließlich, daß ein ausreichend begründeter Verdacht für ein PPSB-Präparat als Infektionsursache bestanden habe. Der Leiter des Arzneimittelinstituts betonte aber, daß mit der damaligen Antwort nicht die Absicht verbunden gewesen war, dem Parlament die Unwahrheit zu sagen, und entschuldigte sich dafür, wenn ein solcher Eindruck entstanden sei.

Die Vernehmung von Prof. Hildebrandt ergab in diesem Zusammenhang, daß im November 1992 auch eine Anfrage eines Fernsehjournalisten der ARD, der den „Mutlangen-Fall" recherchierte, nicht wahrheitsgemäß beantwortet wurde. Der Journalist hatte u. a. nachgefragt, ob am 4. Dezember 1986 oder früher ein Stufenplanverfahren gegen einen Hersteller von Non Faktor VIII-Präparaten eröffnet worden sei. Die damalige Antwort des BGA, die die Unterschrift von Prof. Hildebrandt trägt, sagte wahrheitswidrig aus, daß weder zu diesem Datum noch vorher vom BGA formell ein Stufenplanverfahren eingeleitet worden sei.

Der Zeuge — nach der Ursache für diese falsche Auskunft befragt — führte an, daß er selbst Ende 1986 noch nicht im Arzneimittelinstitut tätig gewesen sei und sich vermutlich bei der Antwort an den Journalisten auf die Informationen seiner Mitarbeiter verlassen habe. Prof. Hildebrandt konnte sich allerdings nicht erinnern, von wem die falsche Auskunft gekommen war.

Auch hier stellte der Zeuge vor dem Untersuchungsausschuß die frühere Auskunft des BGA richtig und bedauerte, daß dadurch die Medien nicht wahrheitsgemäß unterrichtet worden seien.

Für den Untersuchungsausschuß steht fest, daß dem BGA also innerhalb eines Zeitraumes von etwa zehn Monaten (von Oktober 1986 bis Juni/Juli 1987) mindestens drei Fallmeldungen über HIV-Infektionen bei Frauen vorlagen, bei denen nur unzureichend inaktiviertes PPSB als Ursache in Frage kam.

Dieser Umstand verdient aus zwei Gründen besondere Beachtung. Zum einen, weil das BGA zeitgleich ein zweites Stufenplanverfahren für Faktor VIII-Präparate durchführte, nachdem der Verdacht aufgekommen war, daß es bei der Verwendung von unzureichend inaktivierten Präparaten dennoch zu HIV-Infektionen gekommen war (vgl. 2.4.2.5.1), und im August 1987 dann das Stufenplanverfahren für Non Faktor VIII-Präparate eröffnete (vgl. 2.4.2.5.2); zum anderen wegen des Inhalts der Antwort der Bundesregierung vom 5. August 1987 (BT-Drucksache 11/681) auf Fragen des Abgeordneten Geis (CDU/CSU). Dieser hatte u. a. wissen wollen, wann die Bundesregierung durch das BGA erstmals von einer möglichen Kontamination von Faktor VIII- und IX-Präparaten mit HIV erfahren hatte. Der damalige Parlamentarische Staatssekretär im BMJFFG, Anton Pfeifer, antwortete daraufhin:

> „Im Frühjahr 1983 gab es Hinweise dafür, daß Patienten, bei denen eine Faktor VIII-Substitution durchgeführt worden war, einem besonderen AIDS-Risiko unterliegen. Diese Beobachtung erhärtete den bereits bestehenden Verdacht, daß AIDS eine erregerbedingte Erkrankung sei ..."

Seine Unterrichtung endete mit der Aussage:

> „Zusätzliche Erkenntnisse zu Faktor IX-Präparaten liegen nicht vor."

In den Folgemonaten versuchte Frau Dr. L'age-Stehr mehrmals durch schriftliche Eingaben innerhalb des BGA, Abwehrmaßnahmen in der PPSB-Problematik zu veranlassen. In einem ersten Vermerk wandte sie sich an das Arzneimittelinstitut, Abteilung G V, und mahnte dringend Maßnahmen zur Verhinderung von Primär- und Sekundärinfektionen an. Am 23. September 1987 wiederholte sie gegenüber Dr. Stockhausen (nachrichtlich an den Präsidenten) ihre Warnungen und forderte eine Information der Ärzte und der PPSB-Patienten, um insbesondere mögliche Sekundärinfektionen zu verhindern. In einem dritten Vorgang vom 7. Oktober 1987, der an den Präsidenten, die Rechtsabteilung, den Leiter des RKI und das Arzneimittelinstitut ging, wies sie zusätzlich darauf hin, daß die „Roten Listen" von 1985 und auch von 1987 noch nichtinaktivierte PPSB-Produkte enthielten, so daß bei einer Laufzeit von häufig zwei Jahren noch zum damaligen Zeitpunkt Präparate ohne Inaktivierung in Verkehr seien.

Damit widersprach sie der offiziellen Darstellung des BGA und des Bundesgesundheitsministeriums, derzufolge nach dem 1. Oktober 1985 nur noch inaktivierte Präparate in Verkehr gebracht wurden. Erst 1994, durch einen Ergänzungsbericht des BMG, ist der Untersuchungsausschuß informiert worden, daß dies gerade im Hinblick auf PPSB nicht zutreffend ist.

Die Konsequenzen, die sich aus der kritischen Haltung von Frau Dr. L'age-Stehr amtsintern ergaben, wertet der Untersuchungsausschuß unter Punkt 2.8.2.2 des Abschlußberichtes.

Nach dem Eindruck des Untersuchungsausschusses gab das BGA erst im Zusammenhang mit der am 15. Dezember 1992 erfolgten Nachfrage zum Stufenplanverfahren aus der Klinik Mutlangen im Februar 1993 (!) Informationen an alle Stufenplanbeteiligten über das HIV-Risiko bei insbesondere PPSB-Patienten sowie den Hinweis auf die Notwendigkeit von Maßnahmen, die zu einer systematischen Rückverfolgung der dem HIV-Risiko exponierten Patienten führen müßten. In diesem Schreiben des BGA vom 10. Februar 1993 heißt es:

> „... Im Zusammenhang mit der Anfrage eines Krankenhauses wurde das Bundesgesundheitsamt um Stellungnahme dazu gebeten, ob eine HIV-Serokonversion oder klinische Zeichen einer HIV-Infektion falls ein Zusammenhang mit der Gabe von Blut bzw. Blutprodukten wahrscheinlich ist, Veranlassung gibt, die derselben Charge exponierten Patienten mit dem Ziel zu identifizieren, eine Testung auf HIV-Antikörper durchzuführen.
>
> Das Bundesgesundheitsamt möchte mit diesem Schreiben seine Empfehlung denjenigen weitergeben, die in eigener Zuständigkeit und Verantwortung die erforderlichen Schritte einleiten können. Unseres Erachtens sollten alle Kliniken und alle behandelnden Ärzte über diese Information verfügen und bei Bedarf die geeigneten Recherchen und diagnostischen Maßnahmen durchführen.
>
> Dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Kenntnisstand entsprechend ist eine HIV-Infektions-Übertragung durch Blut und Blutbestandteile einschließlich von Blutgerinnungsfaktoren-Konzentraten, die in den Jahren bis 1985 in den Verkehr gebracht und angewendet wurden, nicht völlig unwahrscheinlich. Die Gründe dafür sind bekannt.
>
> Da sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben über Inkubationszeiten für die klinische Manifestation einer HIV-Infektion (mittlere Inkubationszeit liegt zwischen 5 und 6 Jahren, andere Angaben sprechen von 15 Jahren) finden, kann nicht davon ausgegangen werden, daß inzwischen alle potentiell infizierten Personen bereits klinisch manifeste Krankheitszeichen entwickelt haben.
>
> Liegen in einem Krankenhaus konkrete Verdachtsmomente in Form von ernst zu nehmenden Anhaltspunkten dafür vor, daß durch die Gabe eines Blutproduktes eine HIV-Infektion erfolgt ist (andere Ursachen lassen sich nicht sicher identifizieren), ist eine Infektion weiterer, etwa im gleichen Zeitraum mit diesem Präparat behandelter Personen, in einem Ausmaß wahrscheinlich, daß alle Anstrengungen unternommen werden müssen, um weitere, bereits Infizierte zu ermitteln. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß diese infizierten Patienten ihrerseits wiederum andere Personen infiziert haben können.
>
> Diese Überlegungen legen unseres Erachtens nahe, eine Sichtung der Krankenunterlagen und ggf. eine Benachrichtigung der betroffenen Patienten vorzusehen.
>
> Das Bundesgesundheitsamt verkennt nicht, welcher erhebliche Aufwand mit einer solchen Rückverfolgung verbunden ist. Im Hinblick jedoch auf die Verhinderung weiterer Ausbreitung der Infektion, die Ermittlung zwischenzeitlich durch betroffene Patienten möglicherweise infizierter Personen

und die Notwendigkeit, Möglichkeiten der therapeutischen Einflußnahme zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu nutzen, sind neben der ärztlichen Verantwortung die entscheidenden Gründe für diese Empfehlung.

Wir würden es begrüßen, wenn Sie uns über Ihre weiteren Schritte informieren würden.

Mit freundlichen Grüßen

In Vertretung

Dr. Welz"

2.4.2.6.4 Zusammenfassung

Der Untersuchungsausschuß vertritt die Auffassung, daß es im gesamten Untersuchungszeitraum (ab 1. Januar 1980) bis zur Einsetzung des Untersuchungsausschusses im Herbst 1993 zu einer Verkettung von Fehleinschätzungen und Versäumnissen des BGA bei der Abwehr von Infektionsrisiken bei Faktor IX-Präparaten und insbesondere bei PPSB gekommen ist.

Mit der Beschränkung auf Faktor VIII-Präparate im Stufenplanverfahren 1983/84 wurde verhindert, daß das AIDS-Risiko für die Empfänger Faktor IX-haltiger Präparate wie PPSB insbesondere im Nichtbluterbereich zu diesem Zeitpunkt thematisiert wurde.

Die Fokussierung des Stufenplanverfahrens auf Faktor VIII-Präparate verstellte im BGA erstens den Blick dafür, daß der kleinere Teil der Bluter (etwa 10 bis 15 %), nämlich die Hämophilie B-Patienten, im Prinzip dem gleichen AIDS-Risiko ausgesetzt war, nur mit dem Unterschied, daß sie nicht Faktor VIII-Präparate, sondern Faktor IX-Präparate bzw. PPSB-Produkte bekamen. Zweitens blieb unberücksichtigt, daß PPSB zum großen Teil außerhalb des Hämophiliebereichs verabreicht wurde und wird.

Bemühungen des BGA, diesen bisher nicht erfaßten und dem HIV-Risiko exponierten Patientenkreis quantitativ abzuschätzen sowie die damit verbundene Indikationsstellung (z. B. Standardisierungskommission zur Therapie und Vermeidung erworbener Gerinnungsstörungen) zu überprüfen, unterblieben.

Aufgrund desselben Ausgangsmaterials wurden mit dem Widerspruchsbescheid vom 12. Dezember 1984 verfügte Auflagen zur Spenderauswahl und zur Testung des Ausgangsmaterials auch für PPSB wirksam. Andere Auflagen jedoch wurden für Non-Faktor VIII-Präparate nicht wirksam, insbesondere nicht die Änderung der Packungsbeilage oder die Angabe, ob und welche Inaktivierungsmaßnahmen durchgeführt wurden.

Im September 1986 waren mindestens sieben Fälle AIDS-kranker Hämophilie B-Patienten bekannt.

Die Konsequenzen, die sich aus den ersten gesicherten PPSB-Fällen für das BGA angesichts des Risikos, AIDS in breite Bevölkerungsschichten zu tragen, hätten ergeben müssen, wurden nicht gezogen. Anstatt die bisherigen Versäumnisse zu erkennen, Sicherheitsdefizite vor allem im Bereich der Vorschrift von effektiven Virusinaktivierungsverfahren zu beseitigen und durch Aufklärung insbesondere Sekundärinfektionen zu vermeiden, blieb das Amt untätig. Insofern ist der sog. Mutlangen-Fall mit dem ersten AIDS-Fall bei einem deutschen Bluter vergleichbar.

Er ist gleich in zweierlei Hinsicht von besonderer Brisanz:

— als erster gesicherter PPSB-Fall bei einer Frau (kein Bluter!), noch dazu durch einmalige Gabe von 400 Einheiten, und

— angesichts des offensichtlichen Versagens der Trockenhitzeinaktivierung bei dem angewandten Präparat.

Der „Mutlangen-Fall" wurde nicht zum Anlaß genommen, unverzüglich Verbindung zum gerade laufenden Stufenplanverfahren hinsichtlich der Effektivität der Virusinaktivierungsverfahren bei Faktor VIII-Präparaten herzustellen und auf Non Faktor VIII-Präparate auszudehnen oder mindestens mit einer nachträglichen Auflage mit fester Fristsetzung für alle PPSB-Produkte, die über keinerlei Inaktivierungsmaßnahmen verfügten, bzw. mit dem Hinweis an die Länder zum Rückruf der bis zu diesem Zeitpunkt noch auf dem Markt befindlichen bedenklichen Altpräparate zu reagieren.

Das BGA akzeptierte und übernahm die Darstellung der Hersteller-Firma, ohne durch Rückfrage in der Mutlangener Klinik die bestehenden Widersprüche aufzuklären.

Gerade aufgrund der Tatsache, daß eine Chargendokumention ebenso wie eine patientenbezogene Dokumentation der eingesetzten Präparate in den Kliniken 1987 nicht oder nur ansatzweise praktiziert wurden, wäre daneben eine gezielte Rückverfolgung exponierter Patientinnen und Patienten als Sofortmaßnahme notwendig und mit größerer Erfolgsaussicht durchführbar gewesen.

Der Untersuchungsausschuß hält es für ein Beispiel mangelhafter Informationskoordination im BGA, daß in dem ähnlich gelagerten zweiten Fall (PPSB-Gabe nach Kaiserschnitt-Operation) Frau Dr. L'age-Stehr und Prof. Koch nicht informiert wurden.

Obwohl eine formelle Zuständigkeit zu diesem Zeitpunkt nicht bestand, weil z. B. Frau Dr. L'age-Stehr für **AIDS-Fälle**, aber nicht für **HIV-Infektionen** zuständig war, hätte es nahe gelegen, angesichts der Bedeutung des Falles und der offensichtlichen Parallele zum „Mutlangen-Fall", der ja an Frau Dr. L'age-Stehr gemeldet worden war, Prof. Koch und Dr. L'age-Stehr einzubeziehen. Mit der im BGA (Arzneimittelinstitut) vorgenommenen Erstauszeichnung der Meldung war die Information von Prof. Koch und Dr. L'age-Stehr vorgesehen, die Prof. Dr. Wilhelm Weise aber durch seine Umzeichnung rückgängig machte.

Der Untersuchungsausschuß hat erst bei der Zeugenvernehmung aufklären können, daß 1992 kritische Medienvertreter und das Parlament über diese frühen PPSB-Fälle objektiv falsch informiert worden sind.

2.4.2.6.5 Biotest-Charge 1601089

Mit der Charge 1601089 des PPSB-Präparates der Biotest Pharma GmbH wurden 1990 mindestens 12 Menschen HIV-infiziert. Nach Bekanntwerden dieser Infektionskette nahm im April 1990 das Unternehmen das Präparat vom Markt, vom BGA wurde das Ruhen der Zulassung angeordnet.

Aus den Unterlagen der staatsanwaltschaftlichen Ermittlungen geht hervor, daß die Charge insgesamt 2363 Ampullen mit je 500 I.E. umfaßte. 452 davon konnten zurückgerufen werden, 1853 wurden eingesetzt. Davon wurden 1152 an Hämophilie B-Patienten verabreicht und führten zu neun HIV-Infektionen. Die übrigen wurden im Nichtbluterbereich angewandt und aufgrund der Dosierungen wahrscheinlich an ca. 80 bis 100 Patienten verabreicht.

Genauere Daten konnte der Untersuchungsausschuß nicht ermitteln, und auch das Unternehmen war nicht imstande anzugeben, wieviele Empfänger ermittelt wurden. Es konnte jedenfalls nur ein Teil der dem Risiko exponierten Patienten im Stufenplanverfahren nachuntersucht werden. Dabei wurde festgestellt, daß bis heute mindestens drei Nichtbluter infiziert worden sind. Es ist jedoch mit einer Dunkelziffer und einer weiter bestehenden Gefahr von Sekundärinfektionen zu rechnen.

Im p24-Antigen-Test konnte nachgewiesen werden, daß die besagte Charge HIV-kontamiert war; gentechnische Untersuchungen der Virusstämme bei den Infizierten wiesen große Übereinstimmungen auf. Durch medizinische Gutachten ist nachgewiesen, daß die o. a. HIV-Infektionen über diese Charge erfolgten. Dies wird auch von der Firma nicht bestritten.

Die Firma betonte, daß alle Spenden, die in dieser Charge verarbeitet wurden, HIV-negativ getestet wurden. Daran besteht auch nach Auffassung des Untersuchungsausschusses keinerlei Zweifel.

Doch ergab die Überprüfung des Virusinaktivierungsverfahrens durch Gutachter, daß im Vergleich zu anderen Virusinaktivierungsverfahren die sog. Kaltsterilisierung von Biotest eine ungenügende Kapazität aufwies, deren Grenzen bei einer hohen Virusbelastung im Ausgangsmaterial überschritten worden sein könnten.

In diesem Zusammenhang weist der Untersuchungsausschuß darauf hin, daß Prof. Kurth (PEI) im November 1986 (AIFO 1986, S. 601ff.) die damals verwandten chemischen und physikalischen Virusinaktivierungsverfahren (entweder durch eigene Studien oder aufgrund der Auswertung von Studien anderer Wissenschaftler) verglichen hatte und dabei zu folgendem Fazit gelangt war:

> „Auf dem deutschen Markt befindliche Blutprodukte werden Inaktivierungsverfahren unterworfen, die eine Übertragung von HIV nach unserem gegenwärtigen Kenntnisstand ausschließen."

Im Hinblick auf das von Biotest verwandte Verfahren bezieht er sich auf zwei Untersuchungen zur Wirkungsweise von Beta-Propiolacton mit und ohne UV. Die eine — von Prince, Horowitz, Gallo et al. — gibt eine Abreicherung von lediglich 2,5 Log-Stufen an (ohne UV), die andere — eine firmeninterne Studie (Biotest) von Dichtelmüller und Stephan (mit UV) — kommt auf 3,5 Log-Stufen.

Beim Vergleich aller in diesem Artikel beschriebenen Virusinaktivierungsverfahren weist damit das von Biotest verwandte Verfahren die niedrigste Abreicherung überhaupt aus. Das in diesem Vergleich nachfolgende Verfahren — Trockenhitzeinaktivierung — kommt auf immerhin noch 4 Log-Stufen.

Vor dem Hintergrund dieser frühen Erkenntnisse stellt sich für den Untersuchungsausschuß die Frage, ob die Gesundheitsbehörden nicht schon vor dem Zwischenfall mit der Charge 1601089 hätten Maßnahmen einleiten müssen. Warum solche Maßnahmen (Überprüfung des Verfahrens, Auflagen zur Verbesserung der Effektivität etc.) nicht eingeleitet wurden bzw. warum das Paul-Ehrlich-Institut im Zuge der Amtshilfe das BGA nicht auf dieses Defizit aufmerksam gemacht hat, konnte der Untersuchungsausschuß nicht klären.

Trotz dieser Situation hat man aber offenbar völlig auf die Wirksamkeit der Inaktivierungsverfahren vertraut. Dies geht z. B. aus dem Protokoll der Sondersitzung hervor, die nach der Infektionskette durch die Charge 1601089 am 18. Mai 1990 im Arzneimittelinstitut stattfand und an der für das PEI Prof. Kurth teilnahm. In dem Protokoll heißt es:

> „Die Rückverfolgung der behandelten Patienten stößt auf Schwierigkeiten, da viele Kliniken keine Dokumentation nach dem Gesichtspunkt erstellen, welches Blutprodukt welchem Patienten verabfolgt wurde und die Chargennummern der Arzneimittel nicht notieren. Lediglich in München, wo derartige Präparate separat über die Krankenkasse abgerechnet werden, läßt sich die Zahl der behandelten Patienten mit 31 genau angeben. ... Eine Durchsicht der von den US-Spendern routinemäßig übersandten „Look-Back"-Liste hat ergeben, daß mittlerweile die Spender von 8 Spenden serokonvertiert sind. So muß davon ausgegangen werden, daß das Präparat aus kontaminiertem Ausgangsmaterial hergestellt wurde.
>
> Laut Aussage des Reg. Präs. Darmstadt kommt dieses bei ca. jeder 10. Charge vor, ohne daß weitergehende Maßnahmen ergriffen werden. Der Wirksamkeit des Virusinaktivierungsverfahrens werde vertraut. PEI bestätigt diese Aussage ..."

Der Untersuchungsausschuß ging aufgrund der Bedenken gegen das Inaktivierungsverfahren dem Verdacht nach, daß der pharmazeutische Unternehmer bei der Verarbeitung dieser Charge nicht mit der größtmöglichen Sorgfalt vorgegangen war, insbesondere die Infektiosität des Ausgangsmaterials von vornherein so gering wie möglich zu halten.

Die Auswertung der Akten ergab den folgenden Sachverhalt:

In der Charge 1601089 wurden mindestens vier Spenden von Spendern verarbeitet, die sich nachträglich als serokonvertiert erwiesen, d. h. bei nachfolgenden Spenden HIV-Antikörper-positiv waren.

Diesen Spendern wurde am 25. Januar bzw. am 1. Februar 1989 und erneut am 20. bzw. am 22. März 1989 Blut abgenommen.

Die Firma Biotest wurde am 28. März und am 2. Mai 1989 im sog. look back-Verfahren von ihrem amerikanischen Lieferanten, der Interstate Blood Bank Inc., Memphis/Tennessee, über diese nachträglichen Serokonversionen informiert.

Die Herstellung der Charge erfolgte im August 1989, die Auslieferung begann am 18. Oktober 1989.

Damit erhielt die Firma die look back-Meldungen zu einem Zeitpunkt, der deutlich vor der Herstellung der Charge lag.

Folglich lagen Verdachtsmomente dafür vor, daß wegen des diagnostischen Fensters im HIV-Antikörpertest negative, gleichwohl HIV-infizierte Spenden verarbeitet worden waren, über deren potentielle Infektiosität das Unternehmen informiert war.

Das Ergebnis dieser Auswertung wurde der Biotest Pharma GmbH mit Schreiben des Untersuchungsausschusses vom 7. März 1994 zur Stellungnahme (rechtliches Gehör) übermittelt, verbunden mit der Aufforderung, den Zeitpunkt des „Poolens" mitzuteilen und welche Versuche die Firma unternommen habe, um die potentielle HIV-Kontamination der in dieser Charge verwandten Einzelspenden auszuschließen.

Die mitgeteilten Fakten wurden von der Firma nicht bestritten.
Biotest gab mit Schreiben vom 22. März 1994 zu, daß das Plasma der nachträglich serokonvertierten Spender Eingang in zwei Pools gefunden hatte, die erst im Juni 1989 gebildet worden waren und aus denen die Charge 1601089 produziert wurde.
D. h.: Auch die Poolung fand zu einem Zeitpunkt statt, als die Firma über die look back-Meldungen bereits verfügte.

Die Biotest Pharma GmbH machte geltend, nicht zur Beachtung solcher look back-Meldungen verpflichtet gewesen zu sein. Ein look back-Verfahren sei damals in Deutschland bzw. in Europa nicht Vorschrift gewesen und auch in den USA nur für die Fälle von Bedeutung gewesen, in denen Spenden ohne vorherige Inaktivierungsschritte zur Anwendung gelangten. Da das Unternehmen aber über ein effektives Virusinaktivierungsverfahren verfügte, habe man solche Meldungen ignorieren können, zumal in den meisten Fällen ein Bestätigungstest negativ ausfalle, der Ersttest also ziemlich unsicher sei. Für die Sicherheit sei deshalb allein das Virusinaktivierungsverfahren von entscheidender Bedeutung.

Diese Auffassung teilt der Untersuchungsausschuß nicht.

Gerade der kurze Abstand von etwa acht Wochen zwischen den noch negativen Erstspenden und den dann positiven zweiten Spenden der also nachträglich serokonvertierten Spender hätte einen verantwortungsvollen Unternehmer zur Verwerfung der früheren, negativ getesteten Spenden veranlassen müssen.

Wenn der vorgeschriebene und wohl auch durchgeführte HIV-Test negativ war, rechtfertigt dies — gerade wegen des immer bestehenden Risikos eines falsch-negativen Testergebnisses aufgrund des diagnostischen Fensters — nicht, andere bzw. später vorliegende Verdachtshinweise auf eine potentielle Kontamination der Spenden außer acht zu lassen. Denn frühestens sechs bis acht Wochen nach einer HIV-Infektion lassen sich in der Regel Antikörper im Test feststellen.

Während dieser diagnostischen Lücke, die auch als „Initialphase der HIV-Infektion" bezeichnet wird, ist die Infektiosität des Spenders am höchsten. Der Grad der Infektiosität wird bestimmt durch die Menge an Virusmaterial („virusload" = Viruslast), die im Spenderblut/-plasma vorhanden ist und durch ein PCR-Verfahren (Messung der Virus-DNA) oder p-24-Antigen-Bestimmungen (Messung eines Virusbestandteils) ermittelt werden kann.

Es ist eine Grunderkenntnis der Virologie, daß während der Initialphase einer Virusinfektion die Infektiosität gegenüber der späteren Ausheilungs- bzw. Latenzphase am höchsten ist. M. Piatak et al. (Science vol. 259, März 1993) haben aufzeigen können, daß man speziell bei HIV-Infektionen drei Phasen der Infektiosität unterscheiden kann:

1. Initialphase

In dieser Phase, in der noch keine Antikörper nachweisbar sind, konnten im PCR-Verfahren bei den betroffenen Patienten im Mittelwert 5,178 Mio. Genkopien pro Milliliter gemessen werden. Die Variationsbreite betrug 355 000 bis 21 700 000 Kopien/ml.

2. Latenzphase = asymptomatische HIV-Infektion

In dieser Phase sind Antikörper nachweisbar, betroffene Patienten sind jedoch noch klinisch gesund. Bei dieser Gruppe konnten im Mittelwert lediglich 78 200 Kopien/ml gemessen werden. Die Variationsbreite reichte von 4 400 bis 586 000 Kopien/ml.

3. Erkrankungsphase = AIDS-Erkrankung

In dieser Phase steigen die Werte wieder an. Bei den betroffenen Patienten wurden im Mittelwert 2,5 Mio. Kopien/ml gemessen bei einer Variationsbreite von 232 000 bis 9,3 Mio. Kopien/ml.

Diese letzte Phase ist in diesem Zusammenhang vernachlässigbar, weil AIDS-Kranke durch die übliche Spendervorauswahl in aller Regel erkennbar sind.

Bezüglich der Gruppen 1 und 2 aber gilt, daß Blut-/Plasmaspender der Gruppe 1 das weitaus höhere HIV-Übertragungsrisiko darstellen, weil sie erstens vom HIV-Antikörpertest nicht erfaßbar sind und zweitens eine vielfach höhere Viruslast in einen Plasmapool einbringen.

Deshalb kommt Prof. Schneweis in seinem Gutachten vom 4. Januar 1994 — das in einem Zivilverfahren gegen die Firma Biotest vor dem Landgericht Bonn — 9 0 323/93 — Verwendung fand und dem Untersuchungsausschuß im Rahmen der Erledigung von Be-

weisbeschluß 12-2 zugänglich gemacht worden ist — zu der Feststellung:

„Es erscheint inkonsequent, im Bestreben, die Viruslast im Plasmapool möglichst gering zu halten, einerseits infektiöse Spender durch den Antikörper-Test auszulesen, andererseits aber Plasma in einen Pool eingehen zu lassen, von dem man weiß, daß der Spender inzwischen HIV-Antikörper-positiv geworden ist ... Denn **ein** (Hervorhebung durch Prof. Schneweis) hochinfektiöser Spender kann mehr Viruslast in einen Plasmapool einbringen als 50 weniger infektiöse."

Genau dieser Sachverhalt lag vor, veranlaßte die Firma aber nicht, die Spenden, die als potentiell hochinfektiös erkannt waren, auszusondern. Für das Unternehmen stand also nicht die Frage an, ob ein gesamter Pool (mit entsprechend hohem finanziellen Verlust) hätte verworfen werden müssen, sondern es ging lediglich darum, mindestens vier Plasmaspenden vor der Poolung auszusortieren, bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen war, daß sie HIV-kontaminiert waren.

Darüber hinaus geht Prof. Schneweis in seinem Gutachten auf die im Vergleich zum deutschen Spendewesen hohe Zahl von look back-Meldungen ein:

„Aus der Tabelle geht auch hervor, daß dies (i. e. look back-Meldungen) bei dem betreffenden Lieferanten kein ungewöhnlicher Vorgang war, denn vom März bis September 1989 sind noch drei andere PPSB-Chargen von dieser „look-back"-Meldung betroffen. Wenn mit diesem Ereignis im deutschen Blutspendewesen mit einer Häufigkeit von 1:1 000 000 gerechnet wird, so besagen diese „look back"-Meldungen, daß bei dem Spenderkollektiv zur Charge 1601089 eine erheblich größere Prävalenz von HIV-Infizierten vorgelegen haben muß."

Der Untersuchungsausschuß hält es für sehr bedenklich und mit den Pflichten des pharmazeutischen Unternehmers nicht vereinbar, daß die Biotest Pharma GmbH Plasma von einem Lieferanten bezog, dessen Spenderkollektiv offensichtlich eine „erheblich höhere Prävalenz von HIV-Infizierten" aufwies als ein vergleichbares z. B. in Deutschland, und daß die Firma nicht in Eigenverantwortung auf die Weiterverarbeitung von Plasma aus einer epidemiologisch risikoreicheren Spenderpopulation verzichtete.

Im Hinblick auf das verwendete Virusinaktivierungsverfahren weist der Untersuchungsausschuß auf das im Mai 1994 gegen die Biotest Pharma GmbH ergangene Urteil des Landgerichts Bonn — 9 0 323/93 — hin, in dem aufgrund des medizinischen Gutachtens entschieden wurde, daß man seit 1987 Zweifel an der angenommenen Virusabreicherungsrate von 10^6 haben mußte und die Firma zu diesem Zeitpunkt unberücksichtigt gelassen habe, daß mittlerweile eine ausreichende Anzahl von leistungsfähigen Konkurrenzprodukten mit sehr viel höherer Virussicherheit auf dem Markt gewesen sei.

Der Untersuchungsausschuß ist weiterhin der Auffassung:

Nicht nur in diesem konkreten Einzelfall, sondern grundsätzlich ist eine Spende trotz HIV-negativem Test zu verwerfen, wenn ein begründeter Verdacht (z. B. aufgrund einer look back-Meldung) besteht, daß sie dennoch infektiös ist.

Die Spenderauswahl mit allen Möglichkeiten der Risikominimierung einschließlich des Testes stellt die erste und unverzichtbare Sicherheitsstufe dar, an die sich ein am jeweils aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ausgerichtetes Virusinaktivierungsverfahren als zweite Stufe anschließen muß.

Der Untersuchungsausschuß schließt sich hier ausdrücklich der Rechtsauffassung der Bundesregierung bzw. des BGA an.

Die Bundesregierung hat in der Antwort auf Frage 14 einer Kleinen Anfrage der SPD-Fraktion (BT-Drucksache 12/2323) ihre fachliche und rechtliche Auffassung folgendermaßen formuliert:

„Maßnahmen des Bundesgesundheitsamtes untersagen die Verarbeitung als infektiös erkannten Materials und ordnen deshalb auch bei Inaktivierungsverfahren enthaltenden Herstellungsverfahren Testung auf Freiheit von Infektiosität an, mit der Folge, daß infektiöses Blut nicht verarbeitet werden darf. Diese Konsequenz gilt selbstverständlich auch dann, wenn die Infektiosität nicht zum Zeitpunkt der Spende, sondern erst später erkannt wird. Plasmapools, von denen bekannt ist, daß sie Spenden von HIV 1-Antikörper-negativen, jedoch dennoch HIV 1-infizierten Spendern enthalten, dürfen deshalb nicht zur Herstellung von Gerinnungsfaktorenkonzentraten verwendet werden, auch wenn diese im Rahmen der Herstellung einer Virusinaktivierung/-eliminierung unterzogen werden."

Noch deutlicher wird das BGA in einem internen Vermerk vom 20. November 1992, der sich explizit mit sog. positiven look backs befaßt.
Auch bei effektiv belegten Virusinaktivierungsverfahren bleibe — so die Rechtsauffassung des BGA — allein im Hinblick auf einen möglichen Ausfall der Inaktivierung die unternehmerische Pflicht bestehen, das Risiko bereits durch die Vermeidung der Einbeziehung potentiell infektiösen Ausgangsmaterials zu minimieren. Bei einer wissentlichen Verarbeitung als potentiell infektiös erkennbarer Spenden komme eventuell sogar eine Verschuldenshaftung nach § 823 BGB in Betracht, wenn man nämlich die bewußte Verarbeitung positiver look backs bereits als fahrlässig ansehe. Deshalb „ist auch die Verwerfung nach der Spende durch sog. positive Look-Backs als potentiell infektiös erkennbarer Spenden trotz Anwendung virusinaktivierend wirkender Schritte im Herstellungsverfahren fachlich geboten und deshalb im Rahmen der Eigenverantwortung zu veranlassen."

Der Untersuchungsausschuß sieht deshalb im Verhalten der Firma, insbesondere im Ignorieren der look back-Meldungen einen Verstoß gegen § 5 AMG, wonach es verboten ist, bedenkliche Arzneimittel in Verkehr zu bringen. Er kritisiert zugleich, daß die Gesundheitsbehörden trotz Kenntnis der unterschiedlichen Qualität der Virusinaktivierungsverfah-

ren 1986/1987 nicht die beim BGA laufenden Stufenplanverfahren für Maßnahmen nutzten.

Da für den Untersuchungsausschuß damit am konkreten Einzelfall belegt ist, welche Relevanz für die Sicherheit von Blutprodukten der (Nicht-) Beachtung von look back-Meldungen zukommt, versuchte sich der Untersuchungsausschuß durch Beweisbeschluß 12-41 einen generellen Überblick über den Umfang von look back-Meldungen und den Umgang der Unternehmen damit zu verschaffen.

Dieser Versuch scheiterte an der Weigerung der Pharmaunternehmen, dem Untersuchungsausschuß die geforderten Unterlagen zu übergeben bzw. ihre Kenntnisse darüber mitzuteilen.

2.5 Das Recht der Arzneimittelsicherheit

Das AMG hat gemäß seinem § 1 den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen. Absolute Sicherheit ist wegen der Begrenztheit unseres Wissens jedoch nicht erreichbar. Daher ist es das Ziel des Arzneimittelgesetzes, drohende Gefahren abzuwehren, Risiken zu vermindern und Risikovorsorge zu treffen (vgl. Hart, Gutachten, A.).

Die Verantwortung für die Sicherheit von Arzneimitteln tragen nach dem Willen des Gesetzgebers insbesondere die pharmazeutischen Unternehmer, die Zulassungsbehörden und die Überwachungsbehörden der Länder. An alle drei Adressaten richtet sich das Gebot, „bedenkliche Arzneimittel" vom Markt fernzuhalten (vgl. Lewandowski, Sicherheitsentscheidungen bei Arzneimitteln zwischen Wissenschaft und Politik, Deutsche Apotheker Zeitung 1980, S. 1368, 1369). Im Mittelpunkt des Arzneimittelsicherheitsrechts steht daher der Begriff „bedenkliche Arzneimittel" (vgl. Hart, Gutachten, II.):

— Bedenkliche Arzneimittel dürfen gemäß § 5 Abs. 1 AMG nicht in den Verkehr gebracht werden. Die Vorschrift ist Ausdruck der Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers und bleibt unabhängig davon bestehen, daß das Arzneimittel einer Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde bedarf (vgl. § 25 Abs. 10 AMG). Pharmazeutischer Unternehmer ist nach der Legaldefinition in § 4 Abs. 18 AMG, wer Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringt. Über den pharmazeutischen Unternehmer hinaus richtet sich § 5 Abs. 1 AMG an alle, die Arzneimittel in den Verkehr bringen (vgl. BT-Drucksache 7/3060 a. a. O.).

— Bedenkliche Arzneimittel dürfen nicht zugelassen werden, § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG.

— Die Zulassung von Arzneimitteln, deren Bedenklichkeit nachträglich bekannt wird, ist zurückzunehmen; ist die Bedenklichkeit nachträglich eingetreten, ist die Zulassung zu widerrufen. In diesen Fällen kann auch das Ruhen der Zulassung befristet angeordnet werden, § 30 Abs. 1 AMG. Sie kann aber auch geändert werden (z. B. Indikationsbeschränkung), wenn dadurch die Bedenklichkeit ausgeräumt werden kann.

— Es können bzw. müssen nachträglich Auflagen angeordnet werden, §§ 28 Abs. 1, 30 Abs. 1, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 Abs. 1 VwVfG.

— Im Verkehr befindliche bedenkliche Arzneimittel sind unter bestimmten Umständen durch die zuständigen Länderbehörden zurückzurufen oder/und sicherzustellen, § 69 Abs. 1 AMG. Gemäß § 30 Abs. 4 Satz 3 AMG kann eine Rückgabe an den pharmazeutischen Unternehmer angeordnet werden. Solche Anordnungen können bzw. müssen sich gegebenenfalls auf die bedenkliche Charge beschränken.

— Öffentliche Warnungen vor bedenklichen, (noch) in Verkehr befindlichen Arzneimitteln können bzw. müssen durch die zuständigen Behörden ausgesprochen werden, aufgrund von Annexkompetenzen zu § 30 Abs. 1 und § 69 Abs. 1 AMG.

2.5.1 Legaldefinition „bedenkliche Arzneimittel"

Bedenklich im Sinne des allgemeinen Verkehrsverbots sind nach § 5 Abs. 2 AMG Arzneimittel, „bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, daß sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen".

2.5.1.1 Begründeter Verdacht

Der Begriff des begründeten Verdachts umschreibt ein Wahrscheinlichkeitsurteil über den Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten von schädlichen Wirkungen. Ein begründeter Verdacht liegt vor, wenn ernstzunehmende Erkenntnisse den Schluß zulassen, daß das fragliche Arzneimittel unvertretbare schädliche Wirkungen hat (vgl. VG Berlin, PharmaRecht 1979, 1 — Clofibrat —; Hart, Gutachten, C. II. 1. b) bb) ddd)). Die Anforderungen an die Eintrittswahrscheinlichkeit sind um so geringer anzusetzen, je

schwerwiegender sich die drohende Gefahr auswirken kann (vgl. OVG Berlin, NJW 1994, 1610, 1611; Hart, Gutachten, a. a. O.).

2.5.1.2 Jeweiliger Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

Das gesetzliche Verkehrsverbot erfordert, daß der Verdacht wissenschaftlich begründet ist. Das erfordert eine Überprüfung aller von der Wissenschaft gewonnenen Erkenntnisse (vgl. Sander, Arzneimittelrecht, Erl. § 5 AMG Nr. 2). Maßgeblich ist der jeweilige, d. h. aktuelle Erkenntnisstand im Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Arzneimittels (vgl. BT-Drucksache 7/3060, S. 45). Inverkehrbringen ist nach der Legaldefinition in § 4 Abs. 17 AMG das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere.

Für die Pflicht der Behörden zur Risikoabwehr liegt die Eingriffsschwelle niedriger, denn in §§ 25 Abs. 2 Nr. 5, 69 Abs. 1 Nr. 4 AMG wird gerade kein wissenschaftlich begründeter Verdacht gefordert. Insoweit genügt jede plausible Erklärung des Kausalzusammenhangs (vgl. Hart, Gutachten, a. a. O.).

2.5.1.3 Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Nach § 11 Abs. 1 AMG dürfen Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 AMG sind und nicht zur klinischen Prüfung oder zur Rückstandsprüfung bestimmt sind, im Geltungsbereich des Gesetzes nur mit einer Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden, die die Überschrift „Gebrauchsinformation" trägt. Diese Packungsbeilage muß gemäß § 11 Abs. 1 Nr. 4 AMG Angaben hinsichtlich der Anwendungsgebiete des Arzneimittels enthalten. Die Gebrauchsbestimmung erfolgt somit in erster Linie durch den pharmazeutischen Unternehmer und muß mit den Zulassungsmerkmalen übereinstimmen.

2.5.1.4 Schädliche Wirkungen

Unter schädlichen Wirkungen von Arzneimitteln sind alle nachteiligen Einwirkungen auf den Körper oder die Gesundheit von Mensch oder Tier zu verstehen (vgl. Sander, Arzneimittelrecht, Erl. § 5 AMG, Nr. 4). Hierunter fallen insbesondere die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln auftretenden unerwünschten Begleiterscheinungen (sog. Nebenwirkungen, vgl. § 4 Abs. 13 AMG). Der Begriff „schädliche Wirkungen" ist aber nicht mit dem Begriff „Nebenwirkungen" gleichzusetzen, wie sich schon aus der unterschiedlichen Wortwahl des Gesetzes ergibt. Es ist deshalb unerheblich, ob Nebenwirkungen nur auf Stoffe bezogen werden können, die dem Körper in therapeutischer Absicht zugeführt werden, so daß zufällige Verunreinigungen eines Fertigarzneimittels möglicherweise nicht hierunter fallen (so Hopf, Deutsches Ärzteblatt 1994, B-842). Die Infizierung eines Arzneimittelkonsumenten mit Hepatitis- oder HI-Viren infolge Kontaminierung des Blutprodukts stellt jedenfalls eine nachteilige Einwirkung auf die Gesundheit dar (vgl. auch Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800 S. 22).

2.5.1.5 Risiko-Nutzen-Abwägung

Schädliche Wirkungen von Arzneimitteln müssen dann in Kauf genommen werden, wenn deren therapeutischer Wert überwiegt (vgl. BT-Drucksache 7/3060, S. 45). Das erfordert eine Risiko-Nutzen-Abwägung. Hierbei handelt es sich um eine rechtliche Entscheidung, die gerichtlich voll überprüfbar ist (vgl. Hart, Gutachten, C. II. 1. b) bb) ccc)).

Bei der abstrakt-generell vorzunehmenden Bilanzierung (vgl. Sieger, VersR 1989, 1014) ist der therapeutische Nutzen des Arzneimittels mit dessen schädlichen Wirkungen zu vergleichen. Dabei kann sowohl von einer „absoluten" wie von einer „relativen" Bebzw. Unbedenklichkeit gesprochen werden: absolut in bezug auf die Bewertung des fraglichen Arzneimittels, relativ in bezug auf die Bewertung des Arzneimittels gegenüber anderen auf dem Markt befindlichen Präparaten oder gegenüber anderen therapeutischen Strategien. Neue, weniger schädliche oder wirksamere Medikamente werden so zum Maßstab für bereits zugelassene Arzneimittel (vgl. Hart, Gutachten, C II. 1. b) bb) ccc)). Zutreffend heißt es daher auf S. 18 des Tätigkeitsberichtes des BGA aus dem Jahre 1985 (Arzneimittelsicherheit):

> „Der Wissensstand in Medizin und Pharmazie entwickelt sich ständig weiter. Die Forschung auf diesen Gebieten bringt neue Erkenntnisse, die therapeutischen Anwendungen von Arzneimitteln zur Verhütung oder Heilung von Krankheiten sowie die Überwachung der im Verkehr befindlichen Arzneimittel vermitteln neue Erfahrungen. Zur Gewährleistung größtmöglicher Arzneimittelsicherheit muß der jeweils vorhandene Erkenntnisstand der Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses, der Risikoabschätzung jedes Arzneimittels, zugrunde gelegt werden; das bedeutet, daß jede Entscheidung über ein Arzneimittel bei der Zulassung und zur Abwehr eines bekannten Risikos nur für den Augenblick gilt. Neue Erkenntnisse erfordern neue Entscheidungen — gegebenenfalls in der Form weitergehender Sicherheitsmaßnahmen. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Anpassung der Arzneimittel an den jeweils neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand ist unbestritten."

Abstrakt gesehen (vgl. Sieger, VersR 1989, 1014) sind bei der Risiko-Nutzen-Abwägung folgende Ergebnisse denkbar:

Die schädlichen Wirkungen eines Arzneimittels können bei bestimmungsgemäßem Gebrauch

— generell nicht hingenommen werden, weil sie den therapeutischen Nutzen immer überschreiten (absolute Bedenklichkeit),

— generell hingenommen werden, weil der therapeutische Nutzen immer die schädlichen Wirkungen übersteigt (absolute Unbedenklichkeit),

— bei bestimmten Krankheiten/Indikationen hingenommen werden, weil das Risiko, an der Krankheit zu sterben oder durch sie schwere, irreparable Gesundheitsschäden zu erleiden, größer ist als das Arzneimittelrisiko in Form von minderschweren schädlichen Wirkungen oder von nur ganz vereinzelt auftretenden schwersten Beeinträchtigungen, während bei anderen Krankheiten/Indikationen das mit der Verwendung des Arzneimittels verbundene Risiko von Nebenwirkungen zu groß ist

oder

nur bei bestimmten Patientengruppen (z. B. schwangeren Frauen) in unvertretbarem Maße auftreten, während der therapeutische Einsatz des Arzneimittels bei anderen Patientengruppen unbedenklich ist (relative Unbedenklichkeit).

Welche einzelnen Kriterien bei der Risiko-Nutzen-Bilanzierung von Arzneimitteln von Bedeutung sind, läßt sich anhand nachstehender Übersicht (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) verdeutlichen (vgl. Hart, Gutachten, C II. 1. b) bb) ccc)):

(1) Indikation/Alternativen:

— Indikationsanspruch

— Bedeutung des Arzneimittels

— Ersetzbarkeit des Arzneimittels

— sonstige Therapiealternativen

(2) Nutzen:

— Wirksamkeitsgrad

— sicher

— wahrscheinlich

— möglich

— unsicher

— Bedeutung des Nutzens, therapeutischer Wert

— Heilung

— Lebensverlängerung

— Erleichterung der Symptomatik

— vorübergehende/nachhaltige positive Wirkungen

(3) Risiken (schädliche Wirkungen):

— Schwere, Intensität, Ausbreitung (Drittbetroffenheit, Seuchengefahr)

— Art und Schwere der Lebensbeeinflussung

— Beherrschbarkeit

— Erkennbarkeit des Risikos und mögliche Gegenmaßnahmen

— Reversibilität

— Dauer

— Häufigkeit, Wahrscheinlichkeitsgrad

(4) Vergleich:

— Abwägung zwischen Therapierisiko und Krankheitsrisiko

— Verhältnis zur Spontanheilung („Null-Strategie")

— Behandlungsnotwendigkeit

— Austauschbarkeit gegen weniger riskante Arzneimittel

— therapeutische Alternativen

— bei fehlenden Alternativen: Möglichkeit einer Änderung der Therapie.

Interessen der Pharma-Industrie, insbesondere Kostengesichtspunkte, sind für die Abwägung unmaßgeblich, da nach dem Wortlaut des Gesetzes lediglich auf die Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft abzustellen ist (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kz 3800 S. 29; Hart, Gutachten, a. a. O. m. w. N.; a. A. Deutsch, VersR 1979, 685, 687). Die Entscheidungsregel lautet: Im Zweifel für die Sicherheit (vgl. Hart, Gutachten, a. a. O.).

2.5.1.6 Der Begriff „Sicherheit"

Daß auch Inaktivierungsverfahren im Ausnahmefall einmal versagen können — also ein „Restrisiko" (zum Begriff vgl. BVerfGE 49, 89/137 ff.) verbleibt —, berührt nicht die Feststellung, sie nach Maßgabe des jeweiligen Standes der Technik als „virussicher" zu bezeichnen: „Sicherheit ist die Freiheit von nicht akzeptierbarem Risiko" (vgl. Amtliche Mitteilungen der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, 1994 Nr. 2, S. 6 f.).

Dieser auch dem AMG zugrundegelegte Begriff der „Sicherheit" verbürgt — was manchem medizinischen Sachverständigen bis heute nicht geläufig ist — nicht, daß Virusinfektionen mit naturwissenschaftlicher Gesetzlichkeit ausgeschlossen sind, sondern daß nach dem jeweiligen Stand der technischen Kenntnisse und Entwicklungen — die durch jede neue Erfahrung korrigierbar sind und sich insofern immer nur auf dem neuesten Stand unwiderlegten möglichen Irrtums befinden — die „bestmögliche Risikovorsorge" getroffen ist (auf deutsch: Das Bessere wäre sonst der Feind des Guten und der Freund des Schlechten!).

Mediziner dagegen neigen dazu, „im Idealfall ein Produkt (nur) dann als sicher anzusehen, wenn die Restmenge an infektiösem Agens ... in der maximalen Menge eines bestimmten Blutprodukts, die ein Patient während seines Lebens erhalten kann, weniger als eine infektiöse Einheit beträgt" (vgl. Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 451). Bei Verwendung derartiger Parameter wird sich meist erst gegen Behandlungsende herausstellen, ob das Produkt sicher „war" — mit der Folge, daß sich Ärzte u. U. retrospektiv für exkulpiert halten, andere Präparate verwandt zu haben, die das Virus mit Sicherheit zu übertragen geeignet waren!

Nur im Rahmen des auch mit höchstmöglicher Sorgfalt unvermeidbaren Restrisikos sind Arzneimittelgefahren für Leben und Gesundheit der Menschen tolerabel. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer „selbst in Eigenverantwortung alle Maßnahmen zur Erhöhung der Sicherheit seiner Produkte entsprechend dem neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand ... zum frühest mögli-

chen Zeitpunkt zu treffen — unabhängig von den Entscheidungen der Bundesoberbehörde oder der Landesbehörden" (vgl. Antworten der Bundesregierung, BT-Drucksache 12/1822, S. 2; BT-Drucksache 12/6178, S. 4).

2.5.2 Bedenklichkeit von Faktor VIII-Hochkonzentraten

2.5.2.1 Bewertungskriterien

2.5.2.1.1 Indikation

Faktor VIII-Hochkonzentrate werden nur zur Behandlung der Hämophilie A eingesetzt. Die Indikation gilt für die leichte, mittelschwere und schwere Form der Hämophilie A. Mit diesen Präparaten können lebensbedrohliche Spontanblutungen beherrscht werden. In diesen Fällen und für die Dauersubstitution sind sie das Mittel der Wahl.

Neben Faktor VIII-Hochkonzentraten können auch Kryopräzipitate eingesetzt werden, die weniger hoch gereinigt sind und daher pro mg verabreichtem Konzentrat weniger Faktor VIII-Anteil enthalten.

Bei Patienten mit höherer Restaktivität an Faktor VIII (mittelschwere und leichte Hämophilie) ist zusätzlich der Einsatz von Desmopressin (DDAVP), einem chemischen Derivat des menschlichen Hormons Vasopressin, als Therapiealternative indiziert. Dieses Mittel war etwa ab 1982 in Deutschland verfügbar. Es ist auch für die Heimselbstbehandlung geeignet. Die Wirkung beruht auf einer kurzzeitigen Erhöhung des endogenen Faktor VIII-Spiegels (bis zu sechsfach) durch Mobilisierung von Reserven in zellulären Speichern.

2.5.2.1.2 Nutzen

Alle Faktor-Präparationen sind „sicher" wirksam. DDAVP wirkt bei einigen Fällen der mittelschweren und leichten Hämophilie nicht und ist bei Fällen der schweren Hämophilie generell unwirksam.

Mit keinem Präparat zur Faktor VIII-Therapie ist eine Heilung zu erzielen, auch eine Spontanheilung gibt es nicht. Die verwendeten Präparate sind jedoch lebenswichtig und tragen zu einer wesentlichen Lebensverlängerung bei. Sie führen zu einer Erleichterung der Symptomatik und haben sowohl vorübergehende (Blutungen) als auch nachhaltige (bei Prophylaxe) positive Wirkungen, indem sie Spontanblutungen weitgehend verhindern.

2.5.2.1.3 Risiken

Faktor VIII-Hochkonzentrate, die nicht virusinaktiviert sind, können schwere schädliche Wirkungen haben. Das größte Risiko ist die Übertragung viraler Erkrankungen, insbesondere von AIDS, Hepatitis B, Hepatitis Non A/Non B und sonstigen viralen Erkrankungen, die durch das Zytomegalie-Virus, das Epstein-Barr-Virus und unter Umständen durch noch unbekannte Infektionserreger ausgelöst werden (erkennbar spätestens seit den 70er Jahren). Von den Infektionserregern, die mit Faktor VIII-Hochkonzentraten übertragen werden, geht in der Regel keine allgemeine Seuchengefahr aus. Die oben genannten Erkrankungen können jedoch auf Sexualpartner und während und kurz nach der Schwangerschaft von Müttern auf Kinder übertragen werden.

Die nicht inaktivierten Faktorkonzentrate konnten unabhängig von AIDS zu einer schweren Leberbeeinflussung (Hepatitis B und Non A/Non B) führen. Die Patienten mit schwerer Hämophilie A hatten regelmäßig eine Hepatitis durchgemacht. 1980 war bekannt, daß im Hämophilie-Zentrum Heidelberg 95 % der Hämophilie A-Patienten Kontakt mit Hepatitis-Viren hatten, und eine Münchner Studie ergab, daß über 95 % von 55 Kindern mit Hämophilie eine Hepatitis B-Infektion durchgemacht hatten (vgl. Heimburger et al., Die gelben Hefte, Jahrgang XX, Heft 4, S. 165—174 (1980)).

Die Hepatitis B und Non A/Non B war zum damaligen Zeitpunkt therapeutisch nicht beherrschbar. Ihre Folgen reichen über akute bzw. chronische Leberentzündungen zu Zirrhosen und Tumoren. Sie können schließlich durch Leberversagen zum Tode führen. Bei der Hepatitis B treten chronische Verläufe in etwa 10 %, bei der Hepatitis Non A/Non B in etwa 50 % der Fälle auf. Die große Mehrzahl der klinischen Experten war bereits vor 1980 der Meinung, daß insbesondere die Hepatitis Non A/Non B sehr häufig in chronische Verläufe übergeht. In Lehrbüchern aus dem Jahre 1978 wird berichtet, daß die Hepatitis B in eine persistierende (fortdauernde) Form übergehen und sowohl einen gutartigen wie einen bösartigen Verlauf nehmen kann, der in eine Zirrhose mündet.

Bereits 1977 konnten Oberflächenantigene sowie Antikörper gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus nachgewiesen werden. Auch war der Antikörper gegen das Core-Protein des Hepatitis B-Virus (HBc) im Test nachweisbar (Anti-HBc-Test). Damit konnte der größte Teil der Hepatitis B-Infektionen diagnostiziert werden.

Faktor VIII-Hochkonzentrate konnten seit dem 5. Februar 1981 (Zulassung von Behring HS) prinzipiell durch wirksame hitzeinaktivierte Faktor VIII-Präparate ersetzt werden. Dieses Präparat wurde bereits 1979 an fast allen deutschen Hämophilie-Zentren getestet. 1980 wurden bereits erste Ergebnisse von klinischen Studien publiziert (vgl. Heimburger et al., Die gelben Hefte, Jahrgang XX, Heft 4, S. 165—174 (1980)). Bei keinem der behandelten Patienten wurden Symptome einer Hepatitis nachgewiesen. Der Nachweis der Hepatitissicherheit des Verfahrens wurde auch im Schimpansenversuch geführt. Erst die zusätzliche Hitzeinaktivierung (Pasteurisierung durch Erhitzen in Lösung) ergab, daß bei keinem Schimpansen mehr eine Infektion auftrat. Ende 1982/ Anfang 1983 lagen klinische Ergebnisse mit diesem Produkt an 34 Patienten unter Langzeitbeobachtung vor. In keinem Fall war eine Hepatitis B oder Non A/Non B beobachtet worden.

Am 13. Dezember 1982 wurde ein weiteres Faktorpräparat, Anti-Hämophilie A-Faktor der Firma Travenol, zugelassen, das einem Trockeninaktivierungsverfahren unterworfen war. Im Mai und Juni 1983 reichten die Firmen Travenol, Armour und Immuno Änderungsanzeigen zur Einführung von Inaktivierungsverfahren bei mehreren ihrer Faktor-Hochkonzentrate ein.

Virusinaktivierte Faktor VIII-Hochkonzentrate haben bei Inaktivierungsverfahren mit trockener Hitze ein nicht geringes Restrisiko, insbesondere Hepatitis Non A/Non B zu übertragen. Die Reduktion der Infektiosität ist dennoch erheblich und von großem klinischem Nutzen. Pasteurisierte Präparate sind diesen in der Sicherheit überlegen. 1983 konnte jedoch lediglich von den bisherigen Erfahrungen der Wirksamkeit dieses Verfahrens bei einer großen Zahl getesteter Modellviren analog auf das potentielle AIDS-Agens geschlossen werden.

Im Vergleich mit nicht inaktivierten Faktor VIII-Hochkonzentraten waren Kryopräzipitate hinsichtlich der Übertragung von Infektionskrankheiten weniger riskante Arzneimittel. Kryopräzipitate konnten von Einzelspenden oder von kleinen Pools weniger Spender gewonnen werden. Es war bekannt, daß dies das Übertragungsrisiko deutlich minimiert, wenn auch durch die große Zahl von Einzeldosen, die im Laufe eines Lebens einem Patienten mit schwerer Hämophilie gegeben werden mußte, das Risiko stark kumulierte. In Norwegen wurde wegen des Infektionsrisikos die Behandlung mit Kryopräzipitaten erst in den späten 80er Jahren zugunsten von Faktor VIII-Hochkonzentraten aufgegeben. Angesichts der AIDS-Gefahr stellten 1983 viele Zentren weltweit von Hochkonzentraten auf die Behandlung mit Kryopräzipitaten um (vgl. The Lancet, 30. Juni 1984, S. 1452 bis 1455). Hierzu gab es auch Empfehlungen von Hämophilie-Behandlungszentren und Bluterorganisationen. Der Nachteil der Behandlung mit Kryopräzipitaten liegt darin, daß diese weniger hochkonzentriert Faktor VIII enthalten und damit eine dauerhafte prophylaktische Substitution schwierig ist.

Therapeutische Alternativen hinsichtlich der Wirksubstanz gab es nur in der Form von DDAVP. Hiermit kann nur bei Bedarf behandelt werden. Die Präparate sind frei von Infektionsrisiken. Außerdem bestand die Möglichkeit, den Bedarf durch elektive Operationsverfahren und durch Behandlung „on demand" zu reduzieren.

Der Verdacht, daß AIDS eine Infektionskrankheit ist, war spätestens im Dezember 1982 substantiiert begründet. Ende 1982, spätestens im März 1983, bestand auch der begründete Verdacht, daß der vermutliche AIDS-Erreger durch Blut und Blutprodukte übertragbar ist. Beide Hypothesen hatten sich spätestens im Februar 1984 für Wissenschaftler vom Fach zu bis an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verdichtet.

2.5.2.2 Risiko-Nutzen-Abwägung

Faktor VIII-Hochkonzentrate, die nicht inaktiviert waren, konnten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die schädlichen Wirkungen einer Hepatitis-Infektion mit tödlichem Ausgang haben. Daneben gab es noch weitere Risiken viraler Erkrankungen (vgl. 2.5.2.1.3). Hinsichtlich des Risikos einer Hepatitisübertragung bestand nicht bloß ein Verdacht, sondern es herrschte Gewißheit. Die Größe der Gefahr zeigte sich insbesondere daran, daß nach der Studie von 1980 im Hämophiliezentrum Heidelberg 95 % der Hämophilie A-Patienten Kontakt mit Hepatitis-Viren hatten und die Mehrzahl der klinischen Experten bereits vor 1980 der Meinung war, daß insbesondere die Hepatitis Non A/Non B sehr häufig in chronische Verläufe übergeht. In den USA rechnete man allein für 1975 mit 1 500 tödlich verlaufenden Hepatitis-Infektionen.

Das erhebliche Risiko einer Hepatitis-Infektion durfte nur dann in Kauf genommen werden, wenn der therapeutische Nutzen der Produkte — der als solcher „sicher" gegeben war — überwog. Diese Voraussetzung war jedenfalls seit 1979 zumindest für die Fälle leichter Hämophilie A nicht mehr gegeben. Der damalige Direktor und Professor am Robert-Koch-Institut des BGA, Dr. Wilhelm Weise, hatte in seinem Artikel „Hepatitis-Übertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs" im Bundesgesundheitsblatt vom 23. März 1979 die hohe Hepatitisgefährdung durch Gerinnungspräparate deutlich herausgestellt. Das mit Faktor VIII-Hochkonzentraten verbundene Hepatitisrisiko war in Fällen leichter Hämophilie A unvertretbar, weil insoweit eine echte Behandlungsalternative mit deutlich geringerem Risiko zur Verfügung stand. Auch wenn Kryopräzipitate weniger Faktor VIII-Anteil aufwiesen und eine dauerhafte prophylaktische Substitution schwieriger war, waren sie im Ergebnis ebenso „sicher" wirksam wie die Hochkonzentrate. Da sie von Einzelspendern oder von kleineren Pools gewonnen wurden und im Gegensatz zu den Hochkonzentraten keine so starke Virusanreicherung erfolgte, wiesen sie ein deutlich geringeres Risiko auf. Statistisch gesehen, trat ein Serokonversionsfall bereits nach der Verabreichung von 68 Einheiten nicht inaktivierter Faktor VIII-Hochkonzentrate auf. Das Risiko bei Kryopräzipitaten lag demgegenüber bei 53 000 Einheiten, wenn das Präparat aus Einzelspenden gewonnen wurde. In Fällen mittelschwerer und schwerer Hämophilie A mag das Risiko einer Hepatitis-Erkrankung bei der Gabe von Kryopräzipitaten nicht signifikant geringer gewesen sein, weil durch die große Zahl der erforderlichen Einzeldosen das Risiko stark kumulierte. Das trifft aber nicht auf die leichte Form der Hämophilie A zu, da der Bedarf an Faktoreinheiten geringer ist. Faktor VIII-Hochkonzentrate waren somit zumindest seit Beginn des Untersuchungszeitraumes (1. Oktober 1980) nicht mehr uneingeschränkt verkehrsfähig. So schon die Antwort der Bundesregierung auf eine Kleine Anfrage vom 27. Juni 1974, BT-Drucksache 7/2317:

> „... Vor allem die gerinnungsphysiologisch aktiven Präparate (sind) als Hepatitis risikoreich bekannt. Daher muß im Einzelfall abgewogen werden, ob in der akuten lebensbedrohlichen Krankheitssituation die Verabreichung eines solchen Medikaments allein lebenserhaltend ist, so daß das Hepatitisrisiko demgegenüber hingenom-

men werden muß. Diese Entscheidung kann nur von dem behandelnden Arzt getroffen werden."

Die Risiko-Nutzen-Abwägung für diese Produkte war bezüglich der Behandlung leichter Hämophilie A negativ. Das gilt auch für solche Patienten, die bereits mit Hepatitis-Erregern infiziert waren, da die permanente Zufuhr von infektiösem Virus das Risiko persistierender chronischer Virusinfektionen dramatisch verstärkte (vgl. 2.2.2.1).

Mit Zulassung des hitzeinaktivierten Faktor VIII-Produkts Behring-HS am 5. Februar 1981 veränderte sich die Risiko-Nutzen-Bilanzierung auch hinsichtlich der schweren und mittelschweren Hämophilie A. Das neue Produkt von Behring hatte den gleichen hohen Nutzen wie die bisherigen Faktor VIII-Hochkonzentrate, wies aber hinsichtlich der Gefahr einer Hepatitisübertragung deutlich weniger Risiken auf. Bereits die ersten klinischen Studien 1980 hatten ergeben, daß bei keinem der behandelten Patienten Symptome einer Hepatitis festgestellt wurden. Der Nachweis der Hepatitissicherheit war außerdem im Schimpansenversuch geführt.

Bereits nach dem damaligen Erkenntnisstand nicht stichhaltig war die verschiedentlich geäußerte Befürchtung, das Faktor VIII-Molekül werde durch die Hitzeeinwirkung so verändert, daß es als Neoantigen wirke und eine Hemmkörperhämophilie induziere (Hemmkörperhämophilien sind therapeutisch schwer beherrschbar und haben auch unter höchster Dosierung ein beträchtliches Blutungsrisiko). Schon in den Zulassungsunterlagen für Behring-HS sind Untersuchungsergebnisse enthalten, die zeigen, daß das Faktor VIII-Molekül durch die Hitzeinaktivierung nicht verändert wird und immunologisch mit dem nativen Molekül identisch ist. Dies wurde sowohl im Reagenzglastest als auch im Tierversuch bestätigt. Außerdem lagen 1981 bereits klinische Daten vor, die die Befürchtungen einer das übliche Ausmaß übersteigenden Ausbildung von Hemmkörperhämophilien bei Behring-HS nicht bestätigten: Die 1978 begonnenen klinischen Untersuchungen an zwölf langzeituntersuchten Patienten hatten keinen Fall von Hemmkörperhämophilie ergeben. Auch als Ende 1982 der klinische Erfahrungsbericht über 34 langzeituntersuchte Patienten vorlag, war keine Hemmkörperhämophilie aufgetreten. Damit lag das Risiko nicht höher als bei Patienten, die mit nicht hitzeinaktivierten Faktor VIII-Hochkonzentraten behandelt wurden.

Gegen die Furcht vor Neoantigenen spricht noch ein weiteres Argument: Hemmkörper werden vor allem bei jungen Patienten beobachtet und treten relativ früh zu Beginn der Behandlung auf (nach Auskunft von Hämophiliebehandlern selten nach den ersten hundert Infusionen). Das Kollektiv der Patienten der klinischen Studie bestand jedoch vorwiegend aus Kindern und sogar Säuglingen, denn nur so konnten Patienten rekrutiert werden, die noch nicht zuvor mit (hepatitisübertragenden) Gerinnungsfaktoren in Kontakt gekommen waren (sog. virgins). Gerade die Kleinkinder und Säuglinge mußten aber wegen ihrer natürlicherweise hohen körperlichen Aktivitäten besonders hoch mit Gerinnungsfaktoren substituiert werden und erhielten oft viele hundert Applikationen während des Beobachtungszeitraumes (vgl. 2.2.2.2). Als Ergebnis dieser Studien, an denen alle namhaften deutschen Hämophiliezentren beteiligt waren, wurde wegen der Hepatitisgefahr und aufgrund der guten Erfahrungen mit Behring-HS gerade die Indikation für virgins besonders betont.

Nicht inaktivierte Faktor VIII-Hochkonzentrate waren mithin nur noch für eine gewisse Übergangszeit, in der inaktivierte Produkte nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung standen, nach Maßgabe einer strengen Indikation verkehrsfähig, nach Ablauf dieser Übergangszeit überhaupt nicht mehr.

Das Ergebnis vorstehender Abwägung beruht allein auf der Gefahr einer Hepatitis-Übertragung. Die Gefahr anderer viraler Erkrankungen, vor allem mit dem HI-Virus, ist noch nicht berücksichtigt. Mit dem zunehmenden Erkennen der AIDS-Gefahr wird die Risiko-Nutzen-Bilanz für nicht inaktivierte Faktor VIII-Hochkonzentrate noch negativer.

2.5.3 Bedenklichkeit von PPSB (Prothrombinkomplex) und Faktor IX-Konzentraten

2.5.3.1 Bewertungskriterien

2.5.3.1.1 Indikation

PPSB bzw. Faktor IX-Konzentrate, die die gleichen Faktoren wie PPSB enthalten, aber auf den Faktor IX-Gehalt standardisiert sind, haben einen weiten Anwendungsbereich. Die Indikation umfaßt angeborene und erworbene Gerinnungsstörungen, wobei bei den angeborenen Gerinnungsstörungen die Hämophilie B rein zahlenmäßig überwiegt. Weitere angeborene Gerinnungsstörungen, die mit PPSB bzw. Faktor IX behandelt werden, sind das von Willebrand-Syndrom mit Faktor IX-Mangel und Mangel an Faktor II, VII und X. Indikationen bei erworbenen Gerinnungsstörungen umfassen Blutungen bei schweren Leberschäden (Hepatitis, Leberzirrhose, Vergiftungen, Verletzungen der Leber), Ösophagusvarizen-Blutungen (Blutungen aus Krampfadern der Speiseröhre), Blutungen im Gefolge der Überdosierung von Gerinnungshemmern vom Cumarintyp (Marcumarblutungen), Notfallsituationen und dringende Operationen unter Marcumarbehandlung, Vitamin K1-Mangelzustände (Gallenwegs- und Pankreaserkrankungen, anhaltende Durchfälle, massive Antibiotika-Therapie), Blutungen bei Neugeborenen und deren Müttern und sonstigen Operationen mit starkem Blutverlust (Herz-, Krebs-, Gebärmutteroperationen u. a.).

Bei der Hämophilie B ist PPSB/Faktor IX-Konzentrat bei der leichten, mittelschweren und schweren Form indiziert. Mit diesen Präparaten können lebensbedrohliche Spontanblutungen beherrscht werden, und für die Dauersubstitution sind sie das Mittel der Wahl. Neben PPSB/Faktor IX-Konzentraten kann auch frisch gefrorenes Plasma eingesetzt werden, das jedoch einen wesentlich geringeren Anteil der Gerinnungsfaktoren pro mg verabreichtem Konzentrat

enthält. DDAVP ist bei Hämophilie B-Patienten nicht wirksam.

Bei den übrigen Indikationen ist frisch gefrorenes Plasma ebenfalls indiziert. Aufgrund vielfältiger therapeutischer Alternativen ist in den meisten Fällen einer erworbenen Gerinnungsstörung ein Verzicht auf PPSB möglich.

2.5.3.1.2 Nutzen

PPSB/Faktor IX-Präparationen sind „sicher" wirksam. Bei angeborenen Gerinnungsfaktormangelzuständen ist eine Heilung nicht zu erreichen, auch Spontanheilungen kommen nicht vor. Die Präparate sind jedoch lebenswichtig und tragen zu einer wesentlichen Lebensverlängerung bei. Sie führen zu einer Erleichterung der Symptomatik und haben sowohl vorübergehende (Blutungen) als auch nachhaltige (bei Prophylaxe) positive Wirkungen, indem sie Spontanblutungen weitgehend verhindern.

Bei erworbenen Mangelzuständen können die Präparationen potentiell eine Heilung bewirken. Sie tragen entscheidend zur Lebensverlängerung bei.

2.5.3.1.3 Risiken

PPSB/Faktor IX-Konzentrate, die nicht virusinaktiviert sind, können schwere schädliche Wirkungen haben. Sie sind identisch mit denen von Faktor VIII-Hochkonzentraten und können unter 2.5.2.1.3 nachgelesen werden.

PPSB/Faktor IX-Konzentrate konnten seit 1976 (Zulassung von PPSB hepatitissicher der Firma Biotest) prinzipiell durch wirksame kaltsterilisierte (Beta-Propiolacton/UV-Behandlung) PPSB/Faktor IX-Präparate ersetzt werden. Damit war das Produkt der Biotest Pharma GmbH anderen, nicht inaktivierten PPSB-Produkten zum damaligen Zeitpunkt überlegen. Erst in den Folgejahren wurde diese Überlegenheit durch neue Inaktivierungsverfahren (Pasteurisierung) relativiert. Bereits Mitte der 70er Jahre lagen umfangreiche Erkenntnisse über die klinische Wirksamkeit dieser Sterilisierungsmethode vor. So wurden zwischen 1975 und 1977 1 Mio. Faktor IX-Einheiten von Beta-Propiolacton/UV-behandeltem PPSB an über 1 000 Patienten verabreicht, ohne daß in einem einzigen Fall eine Hepatitis beobachtet wurde. Die klinischen Erfahrungen mit dieser Methode reichen bis in das Jahr 1973 zurück, wo an 257 Patienten mit diesem Verfahren behandeltes HBs-Antigen-positives Plasma verabreicht wurde, ohne daß Hepatitis-Infektionen aufgetreten waren. Die Wirksamkeit war darüber hinaus im Jahre 1980 für Hepatitis B wie für Hepatitis Non A/Non B in umfangreichen Schimpansenversuchen gezeigt worden. Auch bei Patienten war nie eine Hepatitis Non A/Non B aufgetreten. Die an Schimpansen gemessene Inaktivierungsrate betrug (1980 publiziert) 99,9 %. Dies bedeutet einen Abreicherungsgrad von 10^3.

Im Vergleich mit nicht inaktivierten PPSB/Faktor IX-Konzentraten war frisch gefrorenes Plasma hinsichtlich der Übertragung von Infektionskrankheiten weniger riskant. Frisch gefrorenes Plasma wurde in der Regel von Einzelspenden oder sehr kleinen Pools hergestellt und hatte daher ein erheblich geringeres Übertragungsrisiko von viralen Infektionskrankheiten, insbesondere Hepatitis B und Hepatitis Non A/ Non B sowie AIDS. Es lag jedoch deutlich über dem von kaltsterilisiertem PPSB. Ähnlich wie bei Kryopräzipitaten zur Behandlung der Hämophilie A konnte bei der Behandlung von Hämophilie B mit frisch gefrorenem Plasma das Infektionsrisiko im Laufe des Lebens durch die große Zahl an Einzeldosen erheblich kumulieren. Durch den geringen Gehalt an wirksamen Gerinnungsfaktoren war eine Hochdosistherapie oder Dauersubstitution mit frisch gefrorenem Plasma bei Hämophilie B-Patienten nicht möglich. Trotzdem wurde 1983 von Bluter- und Hämophiliebehandler-Organisationen angesichts des AIDS-Risikos der Ersatz von Faktor IX-Konzentraten durch frisch gefrorenes Plasma empfohlen (vgl. 2.2.3.2).

2.5.3.2 Risiko-Nutzen-Abwägung

Nicht inaktivierte PPSB/Faktor IX-Konzentrate und frisch gefrorenes Plasma konnten bei bestimmungsgemäßem Gebrauch — ebenso wie nicht inaktivierte Faktor VIII-Hochkonzentrate (vgl. 2.5.2) — die schädliche Wirkung einer Hepatitis-Infektion mit tödlichem Ausgang haben. Dieses Risiko konnte nur dann hingenommen werden, wenn der Nutzen der genannten Produkte überwog. Das war bereits seit Zulassung von PPSB hepatitissicher der Firma Biotest im Jahre 1976 nicht mehr der Fall. Von da an stand ein Produkt zur Verfügung, dessen therapeutischer Nutzen „sicher" war, das aber deutlich geringere Risiken aufwies als nicht inaktivierte PPSB/Faktor IX-Konzentrate und frisch gefrorenes Plasma. Bereits Mitte der 70er Jahre lagen umfangreiche Erkenntnisse über die klinische Wirksamkeit der von Biotest angewandten Sterilisierungsmethode vor.

Besonders in der Anfangsphase des kaltsterilisierten PPSB-Produkts von Biotest wurden zwar Befürchtungen laut, Beta-Propiolacton könne krebsauslösend sein. Umfangreiche experimentelle Untersuchungen in den 70er Jahren ergaben aber im Endprodukt keinen Anteil an mutagen-wirkendem Beta-Propiolacton mehr. Auch zahlreiche klinische Anwendungen (s. 2.2.2.2) erbrachten keinen diesbezüglichen Hinweis. Von daher entbehrten Ende der 70er/Anfang der 80er Jahre alle Befürchtungen bezüglich der mutagenen Wirkung der Kaltsterilisation jeglicher Grundlage. Falls das Risiko tatsächlich bestanden hätte, wären die Hauptbetroffenen die Hämophilie-Patienten gewesen, da sie ständig der Zufuhr von Faktor-Konzentraten bedurften. In den übrigen Fällen der Gabe von PPSB wäre das Risiko einer mutagenen Wirkung zu vernachlässigen gewesen, da diese Patienten in der Regel nur einmal in ihrem Leben mit PPSB substituiert werden mußten.

Damit war die Risiko-Nutzen-Abwägung für nicht inaktivierte PPSB/Faktor IX-Präparate und frisch gefrorenes Plasma ab 1976 grundsätzlich negativ und waren diese Produkte allenfalls noch unter dem Aspekt der Vermeidung von Versorgungslücken für eine gewisse Übergangszeit verkehrsfähig. Das gilt

für alle Indikationen, gleichgültig, ob es um die Behandlung der Hämophilie B oder um andere Anwendungsfälle geht.

Dieses Abwägungsergebnis beruht — wie bei Faktor VIII-Hochkonzentraten — allein auf der großen Gefahr einer Hepatitisübertragung. Die Risiko-Nutzen-Bilanz für die genannten Produkte wird noch negativer, wenn auch das Risiko einer AIDS-Infizierung berücksichtigt wird.

2.5.4 Schlußfolgerung

Im Bereich der Faktor VIII-Präparate fällt die Risiko-Nutzen-Abwägung für die Fälle leichter Hämophilie A angesichts des erheblichen Risikos einer Hepatitis-Infektion und des Bestehens einer echten Behandlungsalternative mit deutlich geringerem Risiko (in Form einer Behandlung mit Kryopräzipitaten) zumindest ab Beginn des Untersuchungszeitraumes, also dem 1. Oktober 1980, negativ aus.

Für die Fälle der schweren und mittelschweren Hämophilie A ergibt sich bei der Risiko-Nutzen-Abwägung folgende Situation: Mit Zulassung des ersten hitzeinaktivierten Faktor VIII-Präparates (der Behringwerke AG) kam 1981 ein deutlich risikoärmeres Produkt mit gleich hohem Nutzen auf den Markt. Dieses Präparat war jedoch in seiner Herstellung noch nicht ausreichend erprobt, um aufgrund seiner Virussicherheit generell empfohlen werden zu können. HIV- und Hepatitis C-Antikörpertests standen noch nicht zur Verfügung.

Spätestens nach dem Vorliegen weiterer Erkenntnisse (siehe Schnellinformation im Bundesgesundheitsblatt Nr. 25 vom **Dezember 1982** mit dem Hinweis, daß u. a. Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten besonders von einer AIDS-Übertragung durch Blut und Blutprodukte betroffen seien; die erste Veröffentlichung eines Verdachtsfalles von AIDS nach Bluttransfusion bei einem Kind, MMWR **Dezember 1982**; die Empfehlung der US-amerikanischen National Hemophilia Foundation vom **Januar 1983**, die „Benutzer von Blutgerinnungsfaktor-Konzentraten sollten ernsthaft erwägen, auf hitzebehandelte Produkte umzusteigen" sowie die Erfahrungen mit dem Behring-Konzentrat, Erfahrungsbericht der Behringwerke AG an das BGA vom **März 1983**) ergab sich jedoch Anfang 1983 eine Änderung der Risiko-Nutzen-Abwägung dahin, daß nach Ablauf einer Übergangsfrist Faktor VIII-Hochkonzentrate ohne Virusinaktivierung für alle Indikationen als bedenkliche Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG gelten mußten.

Die Risiko-Nutzen-Abwägung für PPSB und Faktor IX-Präparate fällt, wiederum angesichts des erheblichen Risikos einer Hepatitis-Infektion mit tödlichem Ausgang, für alle Indikationen im gesamten Untersuchungszeitraum, also ab dem 1. Oktober 1980, negativ aus, da ab diesem Zeitpunkt mit „PPSB hepatitissicher" der Firma Biotest ein therapeutisch wirksames, aber mit deutlich geringeren Risiken als PPSB/Faktor IX und frisch gefrorenes Plasma behaftetes Produkt zur Verfügung stand. Nach diesem Zeitpunkt waren PPSB und Faktor IX-Präparate hinsichtlich aller denkbaren Indikationen als bedenkliche Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG und demgemäß als nicht mehr verkehrsfähig einzustufen.

2.6 Die Haftung für Arzneimittelschäden

Das Arzneimittelsicherheitsrecht soll nach Möglichkeit verhindern, daß es überhaupt zu Schäden durch Arzneimittel kommt. Wird jedoch gleichwohl ein Mensch durch ein Arzneimittel verletzt, weil absolute Sicherheit nicht erreichbar ist, stellt sich die Frage nach einer Entschädigung.

Gemäß dem Untersuchungsauftrag, „ob zivilrechtliche Verantwortlichkeiten der pharmazeutischen Unternehmer, Produzenten, Blutspendedienste, Krankenhausträger und Ärzte für seit 1. Oktober 1980 stattgefundene Virusinfektionen nach dem Recht der Arzneimittelsicherheit, nach Vertragsrecht sowie dem Recht der unerlaubten Handlungen von Betroffenen mit hinreichender Aussicht auf Erfolg im Klageweg geltend gemacht werden können", ist auf die wichtigsten Haftungsregelungen und deren Voraussetzungen einzugehen. Einschlägige Anspruchsgrundlagen finden sich insbesondere im AMG und im BGB. Das Produkthaftungsgesetz ist gemäß seinem § 15 Abs. 1 nicht anzuwenden, wenn infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes an den Verbraucher abgegeben wurde und der Pflicht zur Zulassung unterliegt oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit worden ist, jemand getötet, sein Körper oder die Gesundheit verletzt wird. Die Übereinstimmung dieser Regelung mit EG-Recht ist zwar umstritten (vgl. Hart, Gutachen, D.); eine nähere Erörterung der Problematik ist hier aber entbehrlich. Das Produkthaftungsgesetz ist erst am 1. Januar 1990 in Kraft getreten und daher für den Untersuchungsauftrag ohne praktische Bedeutung.

Aufgrund der unterschiedlichen Haftungsvoraussetzungen für Unternehmen, Ärzte und Behörden werden deren zivilrechtliche Verantwortlichkeiten getrennt untersucht.

2.6.1 Unternehmen/Blutspendedienste

2.6.1.1 Gefährdungshaftung nach dem AMG

Gefährdungshaftung ist Haftung ohne Verschulden. Sie beruht auf dem Gedanken, daß derjenige, in dessen Interesse ein gefahrdrohender Betrieb gestattet wird und der die Gefahrenquelle beherrscht, auch die Wagnisse dieses Betriebes tragen soll. Dementsprechend heißt es in dem Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit (BT-Drucksache 7/5091, S. 20f.) zum Vorschlag einer Gefährdungshaftung im AMG:

> „Die neue — verschuldensunabhängige — Individualhaftung beruht auf einer grundsätzlichen Risikozurechnung: Der pharmazeutische Unternehmer, der ein schadenstiftendes Arzneimittel in Verkehr gebracht hat, soll für die durch die Anwendung dieses Arzneimittels entstehenden Schäden unabhängig von einem Verschulden einstehen müssen."

Die Gefährdungshaftung nach dem AMG hat ihren Niederschlag im 17. Abschnitt des Gesetzes in den §§ 84 bis 94a gefunden.

2.6.1.1.1 Allgemeine Haftungsvoraussetzungen

Die allgemeinen Voraussetzungen der Gefährdungshaftung für Arzneimittelschäden sind in § 84 Satz 1 AMG geregelt. Danach muß infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das im Geltungsbereich des AMG an den Verbraucher abgegeben worden ist und der Pflicht zur Zulassung unterliegt oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit worden ist, ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt worden sein.

2.6.1.1.1.1 Arzneimittel im Sinne dieser Vorschrift

Unter die Haftungsregelung des § 84 Satz 1 AMG fallen somit nur solche Arzneimittel, die

— im Geltungsbereich des AMG an den Verbraucher abgegeben worden sind,

— der Pflicht zur Zulassung unterliegen oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit sind

und

— zum Gebrauch beim Menschen bestimmt sind.

Abgabe ist jede Form des Inverkehrbringens (vgl. § 4 Abs. 17 AMG). Durch das räumliche Abstellen auf den Geltungsbereich des AMG besteht für Arzneimittel, die im Ausland an einen Verbraucher abgegeben werden, keine Gefährdungshaftung. Ob und inwieweit sich hieraus Schwierigkeiten eines Geschädigten bei der Durchsetzung von Ersatzansprüchen ergeben, kann nur im Einzelfall festgestellt werden.

Der Begriff „Verbraucher" ist im Gesetz nicht definiert. Der Bundesrat hatte bei der Beratung des Arzneimittelgesetzes 1961 folgende Begriffsbestimmung vorgeschlagen: „Verbraucher im Sinne des Gesetzes ist, wer Arzneimittel erwirbt, um sie an sich, an anderen oder an Tieren anzuwenden. Verbraucher sind auch Einrichtungen der Gesundheits- und Krankenfürsorge, in denen Arzneimittel angewandt werden" (zitiert nach Sander, AMG Erl. § 4 Anm. 4). Ob diese Definition zu eng ist, weil sie nach ihrem Wortlaut beispielsweise die Fälle nicht erfassen würde, in denen jemand — ohne Vertreter des Anwenders zu sein — ein Arzneimittel erwirbt, um es an einen Dritten weiterzugeben, der es selbst an sich anwenden will (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800 S. 12), kann dahingestellt bleiben. Die in Rede stehenden Produkte sind in den hier interessierenden Fällen in der Regel an Verbraucher im Sinne der Bundesratsdefinition, die auch für § 84 AMG herangezogen werden kann (vgl. Sander, AMG Erl. § 84 Anm. 9 i. V. m. AMG Erl. § 4 Anm. 4), abgegeben worden. Ob als Ersatzberechtigte nach dem AMG nur „Verbraucher" in Betracht kommen, wird unter 2.6.1.1.4 erörtert.

Der Zulassungspflicht unterliegen gemäß § 21 Abs. 1 AMG Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr.1 sind. Auch Arzneimittel, die gemäß Art. 3 § 7 Abs. 1 bis 3 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts für eine Übergangszeit als zugelassen galten, gehören zu den zulassungspflichtigen Arzneimitteln (vgl. BVerwG NJW 1989, 2342). Die im Mittelpunkt der Untersuchung stehenden Blutprodukte sind Arzneimittel im Sinne dieser Voraussetzungen (vgl. 2.1.4). Sie sind auch zum Gebrauch beim Menschen bestimmt.

2.6.1.1.1.2 Verletzung eines Schutzgutes

Schutzgüter nach dem AMG sind das Leben, der Körper und die Gesundheit des Menschen. Unter Tötung ist die Verletzung des Lebens zu verstehen. Körperverletzung ist im allgemeinen die Beeinträchtigung der äußeren Integrität; Gesundheitsverletzung die Störung der inneren Lebensvorgänge. Eine Abgrenzung zwischen diesen Rechtsgütern, die im Einzelfall schwierig sein kann, ist unter haftungsrechtlichen Gesichtspunkten nicht geboten. Nach der Rechtsprechung des BGH (vgl. BGH, Urteil vom 30. April 1991 — VI ZR 178/90 — JZ 1991, 785, 786) fällt unter Gesundheitsverletzung jedes Hervorrufen oder Steigern eines von den normalen körperlichen Funktionen nachteilig abweichenden Zustandes, wobei unerheblich ist, ob Schmerzzustände auftreten oder bereits eine tiefgreifende Veränderung der Befindlichkeit eingetreten ist. Schon die Infizierung mit dem HI-Virus stellt eine erhebliche Gesundheitsbeeinträchtigung dar, auch wenn es noch nicht zum Ausbruch der Krankheit gekommen ist (vgl. BGH, Urteil vom 4. November 1988 — 1 StR 262/88 — BGHSt 36, 1, 6; BGH, Urteil vom 30. April 1991 — VI ZR 178/90 — a. a. O.). Ob dies in gleichem Maße auch für eine Hepatitis-Infektion gilt, wenn es nicht zum Ausbruch der Krankheit kommt oder die Erkrankung ohne spürbare Beschwerden abläuft, bedarf keiner Entscheidung.

Unerhebliche Verletzungen — die nach der gesetzlichen Regelung von der Haftung ausgenommen sind — spielen für den Untersuchungsauftrag keine Rolle.

Das Problem erheblicher Verletzungen durch Hepatitis-Infektionen, die zu chronischen bzw. tödlichen Verläufen führen, wurde vom Untersuchungsausschuß erkannt, konnte aber aufgrund der Kürze der Zeit, in der die HIV-Problematik im Vordergrund stand, nicht ausreichend untersucht werden.

2.6.1.1.2 Spezielle Haftungsvoraussetzungen gemäß § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG

Nach § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG besteht eine Ersatzpflicht nur, wenn das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen und ihre Ursache im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung haben.

2.6.1.1.2.1 Beurteilungszeitpunkt

Im Unterschied zu § 5 Abs. 2 AMG („nach dem jeweiligen Stand") enthält das Gesetz hier keine Aussage darüber, auf welchen Zeitpunkt für die Risiko-Nutzen-Abwägung abzustellen ist. Nach anfänglicher Unsicherheit wird heute in der Literatur überwiegend eine differenzierte Betrachtung befürwortet: Die Feststellung der Schädlichkeit eines Arzneimittels richtet sich nach dem Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse im Zeitpunkt der jeweiligen Beurteilung, im Falle eines Gerichtsverfahrens mithin nach dem Zeitpunkt der letzten mündlichen Verhandlung. Ob die festgestellten schädlichen Wirkungen über ein vertretbares Maß hinausgehen, bemißt sich demgegenüber nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft im Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Arzneimittels. Das Wissen um die schädlichen Wirkungen eines Arzneimittels muß somit auf den Zeitpunkt seines Inverkehrbringens zurückprojiziert werden. Die Haftung nach § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG erfaßt daher Arzneimittel, die im Zeitpunkt des Inverkehrbringens über ein nach den „heutigen" Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehende schädliche Wirkung haben (vgl. Sander, AMG Erl. § 84 Anm. 14; Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800 S. 33; Sieger, VersR 1989, 1014, 1015 ff.; Hart, Gutachten, D. I. 1. a)).

Der Unterschied zu der bereits im Rahmen des § 5 AMG vorgenommenen Risiko-Nutzen-Abwägung bei Faktor VIII-Hochkonzentraten und PPSB/Faktor IX-Konzentraten besteht darin, daß die Schädlichkeit der Arzneimittel hier nicht aus der damaligen Sicht, sondern aus heutiger Sicht zu beurteilen ist und bezüglich der schädlichen Wirkungen nicht ein bloßer Verdacht ausreicht, sondern die schädlichen Wirkungen tatsächlich vorliegen müssen (vgl. OLG Stuttgart, VersR 1990, 631, 633 f.).

Diese Voraussetzungen sind bei nicht inaktivierten Faktor VIII- Hochkonzentraten und PPSB/Faktor IX-Konzentraten gegeben. Unter 2.5.2 und 2.5.3 ist bereits im einzelnen ausgeführt, ab wann und warum diese Produkte bereits nach dem damaligen Erkenntnisstand nicht oder nur noch sehr eingeschränkt verkehrsfähig waren. Die schädlichen Wirkungen stehen zumindest heute außer Zweifel. Eine erneute Abwägung erübrigt sich.

2.6.1.1.2.2 Bereich der Entwicklung oder der Herstellung

Der „Fehler" muß seine Ursache im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung haben. Soweit bezweifelt wird, ob die durch Kontaminierung des Grundstoffs Blut eingetretene schädliche Wirkung bei der Entwicklung oder der Herstellung geschehen ist (vgl. Deutsch, Arztrecht und Arzneimittelrecht, 2. Aufl., S. 425), kann dem nicht gefolgt werden. Nach Sinn und Zweck des AMG sollen hier alle Entwicklungs-, Konstruktions- und Fabrikationsfehler erfaßt werden; auszuschließen ist die Haftung lediglich für solche Fehler, die erst nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels (z. B. durch falsche Lagerung) entstehen (vgl. Hart, Gutachten D. I. 1. a)). Für letzteres bestehen keine Anhaltspunkte.

2.6.1.1.3 Spezielle Haftungsvoraussetzungen gemäß § 84 Satz 2 Nr. 2 AMG

Nach der zweiten Alternative des § 84 Satz 2 Nr. 2 AMG besteht die Ersatzpflicht nur, wenn der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation eingetreten ist.

Der hier angesprochene „Instruktionsfehler" ist insbesondere dann haftungsbegründend, wenn gebotene Hinweise auf Nebenwirkungen oder Warnungen in der Kennzeichnung (§ 10 AMG), in der Fachinformation (§ 11 a AMG — neu eingefügt durch das 2. ÄndG vom 16. August 1986 — BGBl. I S. 1296) oder in der Gebrauchsinformation (§ 11 AMG) nicht enthalten sind. Die Haftung ist nicht auf Arzneimittel mit negativer Risiko-Nutzen-Abwägung beschränkt. Maßgeblich ist der Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft im Zeitpunkt des Inverkehrbringens des Arzneimittels (vgl. Hart, Gutachten, D. I. 1. b)).

Der pharmazeutische Unternehmer darf sich nicht auf Gefahrhinweise beschränken, die durch Auflagen der zuständigen Bundesoberbehörde angeordnet oder durch Rechtsverordnung vorgeschrieben sind. In die Packungsbeilage aufzunehmen sind alle für den Patienten erforderlichen Hinweise über die bei Anwendung eines Arzneimittels nach medizinischen Erkenntnissen bestehenden Gefahren. Gesicherte Erkenntnisse müssen noch nicht vorliegen; ein ernst zu nehmender Verdacht genügt (vgl. BGH, Urteil vom 24. Januar 1989 — VI ZR 112/88 — NJW 1989, 1542, 1544).

Bereits vor Beginn des Untersuchungszeitraums, also dem 1. Oktober 1980, mußte danach in den Packungsbeilagen von Faktor VIII-Hochkonzentraten

und PPSB/Faktor IX-Konzentraten vor den Gefahren einer Hepatitis-Infektion gewarnt werden; ab Jahreswende 1982/1983 zusätzlich vor der Gefahr einer Übertragung des AIDS-Erregers.

Feststellungen dazu, ob und ggf. wie diese Warnungen tatsächlich erfolgt sind, konnte der Untersuchungsausschuß aufgrund des Informationsverhaltens wesentlicher Teile der Pharmaindustrie nur unzureichend treffen. Der Untersuchungsausschuß hat deshalb im Rahmen der Beweiserhebung durch Beweisbeschluß 12-65 das BGA sowie durch Beweisbeschluß 12-66 die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände aufgefordert, Beipackzettel von Gerinnungspräparaten (Faktor VIII-, Faktor IX- und PPSB-Produkte) aus den Jahren 1980 bis 1986 vorzulegen.

Die zuständige Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker konnte dieser Aufforderung nur unvollständig nachkommen, da sie lediglich die aktuellen Fassungen der Gebrauchsinformationen sammelt.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, insoweit Rechtsnachfolger des BGA, hat, wegen Unvollständigkeit der eigenen Unterlagen, die pharmazeutischen Unternehmer aufgefordert, kurzfristig die benötigten Packungsbeilagen vorzulegen. Daraufhin haben die Firmen Armour Pharma und Immuno die geforderten Unterlagen zugesandt, die dann an den Untersuchungsausschuß weitergeleitet wurden. Die Firmen Behringwerke, Baxter (ehemals Travenol) und Troponwerke schalteten ihre Rechtsvertreter ein und verweigerten auch hier mit Hinweis auf verfassungsrechtliche Bedenken die Herausgabe der geforderten Beipackzettel.

Dem Untersuchungsausschuß ist daher kein umfassender Einblick in die Gebrauchsinformationen der ausgewählten Blutprodukte für die Jahre 1980 bis 1986 möglich.

In den ihm vorliegenden Packungsbeilagen wird entweder unter „Nebenwirkungen", „Eigenschaften", „Hinweis" oder „Zusätzliche Information" eine mögliche Hepatitis-Übertragung, insbesondere der Hepatitis B, beschrieben bzw. bei inaktivierten Präparaten auf das Freisein von Hepatitis-Viren hingewiesen, so z. B. in den Packungsbeilagen Stand Januar 1981, Mai 1982, September 1983, Januar 1984 für das Präparat „Faktor VIII Konzentrat 250/500/1000" der Firma Immuno; in der Packungsbeilage Stand Mai 1981 für das Präparat „Faktor VIII HS Behringwerke 500" der Firma Behringwerke; in der Packungsbeilage Stand November 1983 für das Präparat „Autoplex" der Firma Travenol; in der Packungsbeilage Stand Februar 1984 für das Präparat „Prothrombinkomplex-Konzentrat" der Firma Armour Pharma; in der Packungsbeilage Stand April 1984 für das Präparat „Prothrombinkonzentrat PPSB 400" der Firma Behringwerke.

Ein Hinweis in den Packungsbeilagen auf eine mögliche Übertragung des AIDS-Erregers ab Jahreswende 1982/1983, dem Zeitpunkt, zu dem ein ernst zu nehmender Verdacht bestand, daß die Erkrankung durch Blut und Blutprodukte übertragen wird, ist in keinem der dem Untersuchungsausschuß vorliegenden Beipackzettel vorhanden. Erst ab Ende 1984/Anfang 1985, in zeitlicher Nähe zur Versendung des Widerspruchsbescheides im Rahmen des Stufenplanverfahrens für Faktor VIII-haltige Humanarzneimittel, findet sich die vom BGA angeordnete Formulierung in den Gebrauchsinformationen:

> „Durch die Anwendung von Faktor VIII-Präparaten können Infektionserkrankungen durch die Übertragung von Erregern — auch bislang unbekannter Natur — ausgelöst werden. Dies gilt zum Beispiel für die Non A/Non B-Hepatitis und seltener für das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS)."

Ein entsprechender Hinweis ist auch der Packungsbeilage für das Präparat „Faktor IX HS Behring 500", Stand Juli 1985, der Firma Behringwerke zu entnehmen, obwohl das BGA seine Anordnung auf Faktor VIII-Präparate beschränkt hatte.

In der Packungsbeilage für das PPSB-Präparat „Prothromplex S-TIM 4" der Firma Immuno heißt es im April 1985 unter „Nebenwirkungen":

> „Um das Risiko der Übertragung einer Virushepatitis und anderer Viruserkrankungen zu reduzieren, werden folgende Maßnahmen durchgeführt . . ."

Auf die Gefahr einer möglichen HIV-Übertragung wird noch nicht eingegangen. Dieser Hinweis findet sich dann aber in der dem Untersuchungsausschuß übersandten Gebrauchsinformation für dasselbe Präparat, Stand September 1986:

> „HIV (HTLV III/LAV): Jede Plasmaspende wird auf HIV-Antikörper im enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) getestet. Positives Material wird von der Verarbeitung ausgeschlossen."

Bei der Beschreibung des Inaktivierungsverfahrens „Steam Treatment IMMUNO Methode 4 (S-TIM 4)" wird im Schlußsatz nochmals auf die HIV-Übertragung eingegangen:

> „Auf Grund dieser Maßnahmen kann davon ausgegangen werden, daß HIV nicht übertragen wird."

Es bleibt unklar, ab wann und wie andere Hersteller den Hinweis auf eine mögliche HIV-Übertragung in die Beipackzettel insbesondere für Faktor IX-Konzentrate und PPSB-Präparate aufgenommen haben. Die dem Untersuchungsausschuß vorliegende Auswahl läßt jedoch vermuten, daß die pharmazeutischen Unternehmer zu spät oder in unzureichender Weise über das Risiko einer Hepatitis B-Erkrankung hinaus vor der Gefahr einer Virusinfektion gewarnt haben.

Auch hinsichtlich der Informationen in den Packungsbeilagen, ob ein Präparat inaktiviert wurde und gegebenenfalls welches Inaktivierungsverfahren angewandt wurde, läßt sich kein einheitliches Bild ermitteln. Bevor 1985 im Stufenplanverfahren, wiederum lediglich für Faktor VIII-Präparate, angeordnet wurde, einen entsprechenden Hinweis in die Packungsbeilage aufzunehmen, blieb es den Herstellern grundsätzlich überlassen zu entscheiden, welche Angaben bzw. ob sie überhaupt Angaben zu

Virusinaktivierungsmaßnahmen machten. Dies führte insbesondere deshalb zu Verwirrungen, da sich von den einzelnen Herstellern neben inaktivierten auch nicht inaktivierte Präparate auf dem Markt befanden.

Nur sehr selten ist den vorliegenden Gebrauchsinformationen ein ausdrücklicher Hinweis zu entnehmen, daß ein Präparat **nicht** inaktiviert wurde, so zum Beispiel in der Packungsbeilage der Firma Hyland für das Präparat „Anti-Hämophilie A-Faktor“, in der es schon im Oktober 1980 heißt:

> „Das Konzentrat wurde keiner Behandlung unterzogen, von der man weiß, daß sie das Risiko einer Hepatitisübertragung vermindern würde, da solche Verfahren den Verlust an AHF-Aktivität erheblich erhöhen. Das Präparat sollte daher trotz des Risikos einer Hepatitisübertragung dort verabreicht werden, wo es unbedingt erforderlich ist.“

Für Faktor IX- und PPSB-Präparate blieb es auch nach 1985, mangels Anordnung des BGA, bei dieser unbefriedigenden Situation, obwohl es die Erstverantwortung der pharmazeutischen Unternehmer gefordert hätte, umfassend ihrer Instruktionspflicht im Sinne des § 84 Satz 2 Nr. 2 AMG nachzukommen.

Auf Grund des Informationsverhaltens wesentlicher Teile der Pharmaindustrie hat der Untersuchungsausschuß zusätzlich mit Beweisbeschluß 12-67 Professor Schönhöfer, Institut für Klinische Pharmakologie, Zentralkrankenhaus Sankt-Jürgen-Straße, Bremen, aufgefordert, einen Auszug aller in der „Roten Liste“ der Jahre 1980 bis 1986 aufgeführten Faktor VIII-, Faktor IX- und PPSB-Präparate zu erstellen und diesen betreffend die Warnung vor dem Hepatitis- und AIDS-Risiko auszuwerten. Die „Rote Liste“ wird vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie herausgegeben und ist ein Verzeichnis der Fertigarzneimittel, das jährlich aktualisiert wird. Es dient dem Behandler unter anderem als Nachschlagewerk beim Rezeptieren von Medikamenten, soll ihn jedoch nicht davon entbinden, die Packungsbeilage zu beachten. So kann es beispielsweise vorkommen, daß, wie im Fall des Präparates „Faktor VIII Konzentrat Immuno 250/500/1000“ der Firma Immuno, der Hinweis auf eine mögliche Hepatitis-Infektion in den Packungsbeilagen der Jahre 1981 bis 1983 vorhanden ist, während dieser in der entsprechenden „Roten Liste“ fehlt.

Die Zusammenfassung und Bewertung der gutachterlichen Stellungnahme von Professor Schönhöfer ist dem Bericht unter 4.1 als Dokument 76 beigefügt. Hierin heißt es:

> „Die Darstellung zeigt ein buntes und verwirrendes Bild von Hinweisen auf die Gefahr von Virusübertragungen, meistens Hepatitis, und auf Virusinaktivierungsverfahren, wobei sich zwischen den Herstellern eine deutliche Diskrepanz hinsichtlich der Vollmundigkeit der Behauptungen erkennen läßt. Erst nach 1986 finden sich in den Hinweisen auch Bemerkungen zu dem HI-Virus und dessen Inaktivierung.“

Diesen Einschätzungen vermag sich der Untersuchungsausschuß im Grundsatz anzuschließen. Die ihm vorliegenden Gebrauchsinformationen zeigen die unterschiedlichen Auffassungen der pharmazeutischen Unternehmen, wie Behandler bzw. Patienten über Risiken bzw. Herstellungsverfahren, im besonderen die Inaktivierung oder Nicht-Inaktivierung von Präparaten, aufzuklären sind. Ähnliches gilt für Hinweise auf eine mögliche Übertragung des AIDS-Erregers in den vorliegenden Packungsbeilagen — für Faktor VIII-Präparate fehlen solche bis Ende 1984/Anfang 1985 und für Faktor IX- und PPSB-Präparate teilweise noch darüber hinaus.

2.6.1.1.4 Haftungsbegründende Kausalität

Das geschützte Rechtsgut muß infolge der Anwendung des Arzneimittels verletzt worden sein. Dieser Ursachenzusammenhang betrifft die sog. haftungsbegründende Kausalität.

Kausal ist nach der Bedingungs- oder Äquivalenztheorie jedes Verhalten, das eine Bedingung für den Erfolg gesetzt hat. Das ist bei einer Handlung der Fall, wenn sie nicht hinweggedacht werden kann, ohne daß der konkrete Erfolg entfiele; bei einem Unterlassen, wenn — das pflichtgemäße Handeln hinzugedacht — der mißbilligte Erfolg ausgeblieben wäre (vgl. BGH, Urteil vom 24. Oktober 1985 — IX ZR 91/84 — BGHZ 96, 157, 170). Beides muß mit Sicherheit feststehen, eine bloße Möglichkeit oder auch gewisse Wahrscheinlichkeit genügt nicht (vgl. BGH, Urteil vom 3. Juni 1975 — VI ZR 192/73 — NJW 1975, 1827, 1829 m. w. N.).

An der generellen Eignung von Blut und Blutprodukten, Viruserkrankungen zu übertragen, besteht kein Zweifel. Damit im Einzelfall eine Haftung gegeben ist, muß jedoch grundsätzlich festgestellt werden, daß der Geschädigte zu einem bestimmten Zeitpunkt durch ein bestimmtes Arzneimittel eines bestimmten pharmazeutischen Unternehmers verletzt worden ist. Diese Feststellung bereitet vor allem bei Hämophilie-Patienten Schwierigkeiten, weil sie häufig nicht nur mit einem Präparat, sondern mit mehreren Medikamenten verschiedener Unternehmen behandelt worden sind. In diesen Fällen dürfte bereits der naturwissenschaftliche Zusammenhang zwischen der Einnahme eines bestimmten Blutpräparats und der Infizierung nicht zu klären sein. Abschließende Feststellungen können nur im Einzelfall getroffen werden.

Ob über die genannten Schwierigkeiten auch die bei Gefährdungshaftungstatbeständen entsprechend anwendbare Vorschrift des § 830 BGB hinweg hilft, erscheint fraglich (vgl. BGH, Urteil vom 27. Mai 1987 — V ZR 59/86 — BGHZ 101, 106, 111; BT-Drucksache 7/5091 S. 10). Haben mehrere durch eine gemeinschaftlich begangene unerlaubte Handlung einen Schaden verursacht, so ist nach § 830 Abs. 1 Satz 1 BGB jeder für den Schaden verantwortlich.

Das gleiche gilt gemäß § 830 Abs. 1 Satz 2 BGB, wenn sich nicht ermitteln läßt, wer von mehreren Beteiligten den Schaden durch seine Handlung verursacht hat. Anstifter und Gehilfen stehen nach § 830 Abs. 2 BGB Mittätern gleich.

§ 830 BGB regelt somit drei Fälle der Beteiligung mehrerer an einer unerlaubten Handlung, wobei die Teilnahmedelikte (§ 830 Abs. 1 Satz 1; Abs. 2 BGB) hier außer Betracht bleiben können.

§ 830 Abs. 1 Satz 2 BGB hat nach der Rechtsprechung (vgl. BGH, Urteil vom 7. November 1978 — VI ZR 128/76 — BGHZ 72, 355, 358) zur tatbestandlichen Voraussetzung, daß

— bei jedem Beteiligten ein anspruchsbegründendes Verhalten — abgesehen vom Nachweis der Ursächlichkeit — gegeben ist,

— eine der unter dem Begriff „Beteiligten" zusammengefaßten Personen den Schaden verursacht haben muß,

und

— nicht feststellbar ist, welche von ihnen den Schaden tatsächlich verursacht hat.

§ 830 Abs. 1 Satz 2 BGB erfaßt mithin nur den Fall, daß der Geschädigte Arzneimittel verschiedener pharmazeutischer Unternehmer eingenommen hat und jedes dieser Mittel den gesamten Verletzungserfolg verursachen konnte (vgl. Kullmann, Pharma Recht 1993, S. 162, 168 f.; BGH, Urteil vom 11. Januar 1994 — VI ZR 41/93 — VersR 1994, 439, 441). Auch das dürfte nur in Ausnahmefällen feststellbar sein.

Die naturwissenschaftlich orientierte Äquivalenztheorie ist vor allem in Grenzfällen nicht geeignet, den für die Haftung erforderlichen Kausalzusammenhang zufriedenstellend zu begründen. Die sog. Adäquanztheorie zielt deshalb darauf ab, ganz ungewöhnliche oder unerwartete Kausalverläufe auszuscheiden. Ob sie bei der Prüfung der haftungsbegründenden Kausalität überhaupt heranzuziehen ist (offengelassen in BGH, Urteil vom 13. Juli 1971 — VI ZR 125/70 — BGHZ 57, 25, 27), kann dahingestellt bleiben. Im Rahmen der Gefährdungshaftung — wie hier — ist für eine verhaltensbezogene Adäquanzprüfung ohnehin kein Raum. Zu fragen ist lediglich, ob es sich im Verletzungsfall um eine spezifische Auswirkung derjenigen Gefahren handelt, hinsichtlich derer der Verkehr nach dem Sinn der Haftungsvorschrift schadlos gehalten werden soll — sog. Schutzzweck der Norm — (vgl. BGH, Urteil vom 27. Januar 1981 — VI ZR 204/79 — BGHZ 79, 259, 263; Hart, Gutachten, D. IV. 1. a) dd) aaa)).

Insoweit ist fraglich, ob die Rechtsgutverletzung im Fall des § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG gerade durch diejenigen schädlichen Wirkungen verursacht sein muß, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen (so Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 20; Weitnauer, Pharm. Ind. 1978, 425, 427). Der Wortlaut der Regelung — vor allem im Vergleich mit § 84 Satz 2 Nr. 2 AMG, wo dieser Zusammenhang ausdrücklich gefordert wird — spricht gegen diese Auslegung. Ebenso Sinn und Zweck des AMG, da bedenkliche Arzneimittel nach Möglichkeit gar nicht erst in den Verkehr gelangen sollen, so daß von ihnen auch keine Gefahr ausgehen kann. Im übrigen führen auch die durch AIDS allein verursachten schädlichen Wirkungen zu einer negativen Risiko-Nutzen-Abwägung, wenngleich gegenüber dem früher bekannten Hepatitisrisiko mit einer zeitlichen Verzögerung.

Gewichtige Stimmen in der Literatur (vgl. Kullmann/Produzentenhaftung, Kza. 3800 S. 19; Deutsch, Arztrecht und Arzneimittelrecht, 2. Aufl., S. 420) verneinen den Schutzzweckzusammenhang auch bei sog. Sekundärinfektionen oder wenn jemand dadurch verletzt wird, daß der Schädiger infolge der Einwirkung eines Arzneimittels am Steuer seines Fahrzeuges einschläft und einen Unfall verursacht. Der personale Schutzbereich des Arzneimittelgesetzes erfaßt nach dieser Ansicht mithin nur den „Verbraucher" des Arzneimittels.

Diese Auffassung ist zu eng. Gegen sie spricht bereits der Wortlaut des Gesetzes. § 84 Satz 1 AMG stellt nämlich bei dem „Verletzten" ganz allgemein darauf ab, ob „ein Mensch" und nicht etwa „ein Arzneimittelverbraucher" getötet oder verletzt worden ist. Dasselbe gilt für die historische Auslegung, da § 84 AMG als legislative Reaktion auf den Contergan-Fall zu verstehen ist. Dieser Meinung neigt auch das Bundesaufsichtsamt für das Versicherungswesen zu, wie sich aus der vom Untersuchungsausschuß beigezogenen Petitionsakte ergibt.

In den hier interessierenden Fällen der Sekundärinfektionen handelt es sich um eine Auswirkung gerade derjenigen Gefahr (Infektionsrisiko), vor der bereits der Arzneimittelkonsument geschützt werden sollte. Jedenfalls bei Sekundärinfizierten kann deshalb der Schutzzweck des AMG nicht verneint werden (vgl. auch Hart, Gutachten, D. IV. 1. a) bb)).

2.6.1.1.5 Haftungsverpflichteter

Ersatzpflichtig ist nach § 84 Satz 1 AMG der pharmazeutische Unternehmer, der das Arzneimittel im Geltungsbereich des AMG in den Verkehr gebracht hat. Das Arzneimittel muß also nicht nur im Geltungsbereich des AMG an den Verbraucher abgegeben worden sein, der Unternehmer muß das Arzneimittel auch im Geltungsbereich des AMG in den Verkehr gebracht haben. Das ist eine zusätzliche Haftungseinschränkung. Pharmazeutischer Unternehmer ist nach der Legaldefinition des § 4 Nr. 18 AMG, wer Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringt. Nicht entscheidend ist mithin, wer das Arzneimittel hergestellt hat (vgl. dazu § 4 Abs. 14 AMG).

2.6.1.1.6 Art und Umfang der Ersatzleistung

Wie bei der Gefährdungshaftung allgemein üblich, deckt die Haftung gemäß §§ 84 ff. AMG nur materielle Schäden ab. Der Ersatz des immateriellen Schadens ist nicht vorgesehen.

Der Umfang der Ersatzpflicht bei Tötung ist in § 86 AMG geregelt. In diesem Fall ist nach § 86 Abs. 1 AMG „der Schadensersatz durch Ersatz der Kosten einer versuchten Heilung sowie des Vermögensnachteils zu leisten, den der Getötete dadurch erlitten hat, daß während der Krankheit seine Erwerbsfähigkeit aufgehoben oder gemindert oder eine Vermehrung seiner Bedürfnisse eingetreten war. Der

Ersatzpflichtige hat außerdem die Kosten der Beerdigung demjenigen zu ersetzen, dem die Verpflichtung obliegt, diese Kosten zu tragen".

Stand der Getötete zur Zeit der Verletzung zu einem Dritten in einem Verhältnis, vermöge dessen er diesem gegenüber kraft Gesetzes unterhaltspflichtig war oder unterhaltspflichtig werden konnte, und ist dem Dritten infolge der Tötung das Recht auf Unterhalt entzogen, so hat der Ersatzpflichtige gemäß § 86 Abs. 2 AMG dem Dritten insoweit Schadensersatz zu leisten, als der Getötete während der mutmaßlichen Dauer seines Lebens zur Gewährung des Unterhalts verpflichtet gewesen sein würde. Die Ersatzpflicht tritt auch dann ein, wenn der Dritte zur Zeit der Verletzung gezeugt, aber noch nicht geboren war.

Der Umfang der Ersatzpflicht bei Körperverletzung bestimmt sich nach § 87 AMG. Danach ist „der Schadensersatz durch Ersatz der Kosten der Heilung sowie des Vermögensnachteils zu leisten, den der Verletzte dadurch erleidet, daß infolge der Verletzung zeitweise oder dauernd seine Erwerbsfähigkeit aufgehoben oder gemindert oder eine Vermehrung seiner Bedürfnisse eingetreten ist."

Der nach dem AMG zu leistende Schadensersatz ist auf Höchstbeträge begrenzt. Der Ersatzpflichtige haftet gemäß der hier anzuwendenden Fassung des AMG (vor der 5. Novelle des Gesetzes) nach § 88 Nr.1 AMG im Falle der Tötung oder Verletzung eines Menschen nur bis zu einem Kapitalbetrag von 500 000 DM oder bis zu einem Rentenbetrag von jährlich 30 000 DM, gemäß § 88 Nr. 2 AMG im Falle der Tötung oder Verletzung mehrerer Menschen durch das gleiche Arzneimittel unbeschadet der in Nummer 1 bestimmten Grenzen bis zu einem Kapitalbetrag von 200 Mio. DM oder bis zu einem Rentenbetrag von jährlich 12 Mio. DM. Übersteigen die den mehreren Geschädigten zu leistenden Entschädigungen die dort vorgesehenen Höchstbeträge, so verringern sich die einzelnen Entschädigungen in dem Verhältnis, in welchem ihr Gesamtbetrag zu dem Höchstbetrag steht.

2.6.1.1.7 Haftungsausfüllende Kausalität

Zu ersetzen ist dem Geschädigten der aus der Rechtsgutverletzung entstandene Schaden (§ 84 Satz 1 AMG). Zwischen der Rechtsgutverletzung und dem Schaden muß mithin ebenfalls ein Ursachenzusammenhang (sog. haftungsausfüllende Kausalität) bestehen. Dieser Zusammenhang kann durch das Erfordernis der Adäquanz bzw. im Hinblick auf den Schutzzweck der Norm begrenzt sein (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3805 S. 4).

2.6.1.1.8 Darlegungs- und Beweislast

Im deutschen Zivilprozeß gilt der Grundsatz, daß jede Partei die für sie günstigen Tatsachen darlegen und im Bestreitensfalle beweisen muß. Kann der Anspruchsteller die Voraussetzungen seines Anspruchs mit den Mitteln des Zivilprozesses nicht vollständig beweisen, verliert er den Prozeß.

Wer nach dem AMG Ersatz begehrt, muß danach sowohl die allgemeinen als auch die speziellen Haftungsvoraussetzungen beweisen, also insbesondere, daß ein bestimmtes Arzneimittel die Rechtsgutverletzung verursacht hat und dieses Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen aufwies.

Hilfen bei der Beweisführung bietet der sog. Beweis des ersten Anscheins. Er ist dann möglich, wenn im Einzelfall ein typischer Geschehensablauf vorliegt, der nach der Lebenserfahrung auf eine bestimmte Ursache hinweist und so sehr das Gepräge des Üblichen und Gewöhnlichen trägt, daß die besonderen individuellen Umstände in ihrer Bedeutung zurücktreten (vgl. BGH, Urteil vom 18. März 1987 — IVa ZR 205/85 — BGHZ 100, 214, 216). In diesen Fällen kann sowohl von einer feststehenden Ursache auf einen bestimmten Erfolg als auch von einem feststehenden Erfolg auf eine bestimmte Ursache geschlossen werden (vgl. BGH, Urteil vom 3. Juli 1990 — VI ZR 239/89 — VersR 1991, 195). Der Anscheinsbeweis bewirkt jedoch keine Beweislastumkehr: Kann der Kläger den bestimmten Erfolg oder die bestimmte Ursache beweisen, obliegt es dem Beklagten lediglich, die Typizität zu erschüttern, indem ein untypischer Sachverhalt dargelegt und gegebenenfalls von ihm bewiesen wird. Gelingt dies, dann hat der Kläger wieder die volle Beweislast. Die breiteste Anwendung findet der Anscheinsbeweis zum Nachweis des ursächlichen Zusammenhangs und des Verschuldens (Fahrlässigkeit).

Für die sog. Transfusionsfälle ist die Anwendbarkeit des Anscheinsbeweises zur Feststellung der Kausalität grundsätzlich anerkannt. So heißt es in dem Leitsatz des BGH-Urteils vom 30. April 1991 — VI ZR 178/90 — JZ 1991, 785:

> „Wird einem Patienten, der zu keiner HIV-gefährdeten Risikogruppe gehört und auch durch die Art seiner Lebensführung keiner gesteigerten HIV-Infektionsgefahr ausgesetzt ist, Blut eines Spenders übertragen, der an AIDS erkrankt ist, und wird bei ihm und bei anderen Empfängern dieses Blutes später eine AIDS-Infektion festgestellt, so spricht ein Anscheinsbeweis dafür, daß er vor der Bluttransfusion noch nicht HIV-infiziert war, und ihm das HIV erst mit der Transfusion übertragen wurde. Erkrankt auch der Ehegatte des Blutempfängers an AIDS, so spricht ein Anscheinsbeweis auch dafür, daß er von dem Blutempfänger angesteckt worden ist."

Nach diesen Grundsätzen kann bei Hämophilen ebenfalls festgestellt werden, daß sie durch Faktor-Konzentrate mit Hepatitis oder AIDS infiziert worden sind. Mit Hilfe des Anscheinsbeweises kann aber in der Regel nicht bewiesen werden, durch welches konkrete Präparat und zu welchem Zeitpunkt die Infizierung erfolgt ist. Das ist eine besondere Schwierigkeit für Hämophilie-Patienten, die regelmäßig über größere Zeiträume eine Vielzahl von Blutprodukten, teilweise sogar verschiedener pharmazeutischer Unternehmer, erhalten haben.

Soweit der Geschädigte im Rahmen des § 84 Satz 2 Nr. 2 AMG zu beweisen hat, daß die Rechtsgutverlet-

zung bei vollständigen und zutreffenden Hinweisen auf Infektionsrisiken nicht eingetreten wäre, kann er sich unter Umständen auf eine tatsächliche Vermutung stützen. Für das Deliktsrecht ist anerkannt, daß wenn auf bestimmte Gefahren deutlich und für den Adressaten plausibel hinzuweisen war und dies unterlassen wurde, eine tatsächliche Vermutung dafür spricht, daß die Schäden durch eine ausreichende Warnung vermieden worden wären (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800 S. 47). Das gilt grundsätzlich auch in den hier interessierenden Fällen (vgl. Hart, Gutachten, D. IV. 1. a) dd)).

2.6.1.1.9 Verjährung

Schadensersatzansprüche nach dem AMG verjähren gemäß § 90 des Gesetzes in drei Jahren von dem Zeitpunkt an, in welchem der Ersatzpflichtige von dem Schaden, von den Umständen, aus denen sich seine Anspruchsberechtigung ergibt, und von der Person des Ersatzpflichtigen Kenntnis erlangt, ohne Rücksicht auf diese Kenntnis in 30 Jahren von dem schädigenden Ereignis an. Schweben zwischen dem Ersatzpflichtigen und dem Ersatzberechtigten Verhandlungen über den zu leistenden Ersatz, so ist die Verjährung gehemmt, bis der eine oder der andere Teil die Fortsetzung der Verhandlung verweigert.

Die für den Verjährungsbeginn nötige Kenntnis ist gegeben, wenn der Verletzte aufgrund der ihm bekannten Tatsachen gegen eine bestimmte Person eine Schadensersatzklage — sei es auch nur als Feststellungsklage — mit einigermaßen sicherer Aussicht auf Erfolg erheben kann. Bloße Vermutungen und Befürchtungen oder ein Verdacht reichen nicht aus (vgl. BGH, Urteil vom 15. Oktober 1992 — IX ZR 43/92 — NJW 1993, 648, 653).

Für Schadensersatzansprüche nach dem AMG muß der Anspruchsteller wissen, daß die aufgetretenen schädlichen Wirkungen bei bestimmungsgemäßer Anwendung des Medikaments entstehen, also nicht etwa auf eine Fehldiagnose, eine falsche Dosierung oder eine fehlerhafte, nicht bestimmungsgemäße Verbindung mit anderen Medikamenten zurückgehen. Außerdem müssen ihm die Umstände bekannt sein, die den Schluß tragen, daß die schädlichen Wirkungen im Verhältnis zu dem Nutzen einer bestimmungsgemäßen Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft unvertretbar sind (vgl. BGH, Urteil vom 19. März 1991 — VI ZR 248/90 — NJW 1991, 2351, 2352).

Bei der Regulierung von Schadensfällen (ohne Anerkennung einer Rechtspflicht) wird von seiten der Pharmaindustrie und deren Versicherern bis heute nicht anerkannt, daß die schädlichen Wirkungen von nicht inaktivierten Faktor VIII-Hochkonzentraten und PPSB/Faktor IX-Konzentraten deren Nutzen überwogen. Unabhängige Sachverständige, mit deren Hilfe der Beweis des Gegenteils gelingen könnte, standen und stehen so gut wie nicht zur Verfügung. Von einer positiven Kenntnis auf seiten der Geschädigten hinsichtlich der negativen Risiko-Nutzen-Bilanz der erhaltenen Medikamente kann daher nicht ausgegangen werden. Eine hinreichende Kenntnis der die Kausalität zwischen Rechtsgutverletzung und einem bestimmten Arzneimittel begründenden Tatsachen ist im Zweifel ebenfalls nicht gegeben.

2.6.1.2 Deliktische Haftung

Unberührt bleiben nach § 91 AMG „gesetzliche Vorschriften, nach denen ein nach § 84 Ersatzpflichtiger im weiteren Umfang als nach den Vorschriften dieses Abschnitts haftet oder nach denen ein anderer für den Schaden verantwortlich ist". Haftungsansprüche Arzneimittelgeschädigter können somit außer auf das AMG auch auf die Deliktsvorschriften des BGB gestützt werden. Das ist vor allem deshalb bedeutsam, weil die Haftung nach dem Recht der unerlaubten Handlung nicht auf Höchstbeträge beschränkt ist und der Geschädigte — bei Vorliegen der Voraussetzungen — auch Ersatz des immateriellen Schadens (Schmerzensgeld) verlangen kann.

Für die deliktische Haftung des Arzneimittelherstellers ist primär § 823 BGB maßgebend. Die Vorschrift enthält zwei Haftungstatbestände (Abs. 1 und Abs. 2), die sich sowohl hinsichtlich der Schutzwirkung als auch hinsichtlich der Haftungsvoraussetzungen unterscheiden und daher getrennt untersucht werden.

2.6.1.2.1 § 823 Abs. 1 BGB

Wer vorsätzlich oder fahrlässig das Leben, den Körper, die Gesundheit, die Freiheit, das Eigentum oder ein sonstiges Recht eines anderen widerrechtlich verletzt, ist dem anderen gemäß § 823 Abs. 1 BGB zum Ersatz des daraus entstehenden Schadens verpflichtet. Die Ersatzpflicht knüpft hier — wie bei der Gefährdungshaftung nach dem AMG — an die Verletzung bestimmter Rechtsgüter an. Für den Untersuchungsgegenstand sind nur die ersten drei Rechtsgüter (Leben, Körper, Gesundheit) von Bedeutung. Unterschiede zur arzneimittelrechtlichen Gefährdungshaftung bestehen insoweit nicht. Auf die dortigen Ausführungen (2.6.1.1.1.2) kann daher verwiesen werden.

2.6.1.2.1.1 Produzentenpflichten (Widerrechtlichkeit)

Nach der von der Rechtsprechung entwickelten allgemeinen deliktsrechtlichen Verkehrssicherungspflicht muß jeder, der eine Gefahrenquelle schafft, die nach Lage der Verhältnisse erforderlichen Sicherungsmaßnahmen zum Schutz fremder Rechtsgüter treffen. Die Pflicht des Herstellers von Waren, nur sichere Produkte in den Verkehr zu geben (Produzentenpflichten), ist ein Unterfall dieser allgemeinen Gefahrabwendungspflicht.

Inhalt und Umfang der Pflichten des Warenherstellers bestimmen sich nach dem objektiven Sorgfaltsmaßstab des § 276 Abs. 1 Satz 2 BGB, also nach der im Verkehr erforderlichen Sorgfalt. Maßgeblich ist der Erwartungshorizont der gefährdeten Produktbenutzer, d. h. es kommt darauf an, was ein durchschnittlicher Benutzer objektiv an Sicherheit bei dem

Produkt erwartet bzw. erwarten kann (vgl. BGH, Urteil vom 17. Oktober 1989 — VI ZR 258/88 — VersR 1989, 1307, 1308). Nicht jede entfernt liegende Möglichkeit einer Gefahr läßt bereits Verkehrssicherungspflichten entstehen. Andererseits darf auch nicht abgewartet werden, bis erhebliche Schadensfälle eingetreten sind, bevor Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Abzustellen ist darauf, ob und in welchem Maß für ein sachkundiges Urteil die naheliegende Möglichkeit besteht, daß Rechtsgüter anderer gefährdet werden können, wenn Sicherungsmaßnahmen unterbleiben. Maßgebend sind dabei die Erkenntnisse im Zeitpunkt des zu beurteilenden Verhaltens (vgl. BGH, Urteil vom 17. März 1981 — VI ZR 191/79 — NJW 1981, 1603, 1604).

Die gebotene Sorgfalt wird wesentlich durch das jeweils gefährdete Rechtsgut bestimmt und ist vor allem von der Größe der Gefahr abhängig. So muß ein Hersteller, wenn durch sein Produkt die Gesundheit oder die körperliche Unversehrtheit von Menschen — etwa gar in zahlreichen Fällen — bedroht ist, schon dann Maßnahmen ergreifen, wenn aufgrund eines zwar nicht dringenden, aber ernst zu nehmenden Verdachts zu befürchten ist, daß Gesundheitsschäden entstehen können (vgl. BGH, Urteil vom 17. März 1981, a. a. O.).

Im Rahmen der Produzentenhaftung haben sich vier typische Pflichtenbereiche (Konstruktions-, Fabrikations-, Instruktions- und Produktbeobachtungsbereich) herausgebildet, die auch für Arzneimittelhersteller von Bedeutung sind:

— Konstruktionsbereich (Rezeptverantwortung)

Aus der allgemeinen Verkehrssicherungspflicht folgt, daß bereits bei der Konstruktion oder Zusammensetzung von Produkten nach Möglichkeit alle Gefahrenquellen für den Benutzer bzw. Verbraucher beseitigt werden müssen. Für Inhalt und Umfang der Pflichten gelten die allgemeinen Grundsätze. Die Sorgfaltsanforderungen bemessen sich nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik (vgl. BGH, Urteil vom 26. November 1968 — VI ZR 212/66 — BGHZ 51, 91, 105). Stellt sich später heraus, daß die von Mitbewerbern eingeführten Neuerungen einen wesentlichen Sicherheitsvorteil aufweisen, ergibt sich die deliktsrechtliche Pflicht zur Änderung der eigenen Konstruktion (vgl. BGH, Urteil vom 17. Oktober 1989 — VI ZR 258/88 — VersR 1989, 1307, 1308).

— Fabrikationsbereich

Auch wenn ein Produkt entsprechend dem Stand der Wissenschaft und Technik entwickelt wurde, ist damit den Sicherheitsanforderungen noch nicht Genüge getan. Hinzukommen muß die fehlerfreie Herstellung der Produkte. Der Hersteller hat dafür zu sorgen, daß eine Qualität erreicht wird, wie sie die in seinen Abnehmerkreisen herrschende Verkehrsauffassung für erforderlich hält (vgl. BGH, Urteil vom 16. Februar 1972 — VI ZR 111/70 — VersR 1972, 559, 560; BGH, Urteil vom 25. Oktober 1988 — VI ZR 344/87 — VersR 1989, 91, 92). Dazu gehört auch die Kontrolle der fertigen Produkte. Hier sind vor allem dann sehr hohe Anforderungen zu stellen, wenn Leben und Gesundheit der Produktbenutzer gefährdet werden können (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza. 1520 S. 28 ff.).

— Instruktionsbereich

Soweit es nicht möglich oder zumutbar ist, ein Produkt so zu gestalten oder herzustellen, daß es für alle vorhersehbaren Verwendungszwecke gefahrlos zu benutzen ist, hat der Hersteller die deliktische Pflicht, die potentiellen Benutzer durch besondere Produktbezeichnungen oder Gebrauchsinformationen vor den drohenden Gefahren zu warnen (vgl. BGH, Urteil vom 11. Juli 1972 — VI ZR 194/70 — NJW 1972, 2217, 2220). Die Haftung für unterlassene zumutbare Gefahrabwendungsmaßnahmen kann allerdings nicht durch Gefahrenhinweise abgewendet werden (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza. 1520 S. 34).

Inhalt und Umfang der Instruktionspflichten richten sich nach den allgemeinen Grundsätzen, d. h. sie werden wesentlich durch das gefährdete Rechtsgut und durch die Größe der Gefahr bestimmt. Sie verstärken sich noch, wenn der Hersteller zwischenzeitlich zum Zwecke der Gefahrenbeseitigung die Konstruktion bzw. Zusammensetzung seines Produkts geändert hat, es aber auch in der seitherigen Form noch vertreibt (Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza. 1520 S. 35 m. w. N.).

Rechtsvorschriften, die bestimmte Warn- oder Anwendungshinweise vorschreiben, stellen kein abschließendes Verhaltensprogramm auf. Der Hersteller hat selbstverantwortlich zu prüfen, ob der Produktverwender weitere Informationen und Hinweise benötigt, um das Produkt ohne Gefahren für sich und andere zu verwenden (vgl. BGH, Urteil vom 7. Oktober 1986 — VI ZR 187/85 — VersR 1987, 102, 103).

An die Aufklärung über mögliche Gefahren, die von Arzneimitteln ausgehen, sind besonders strenge Anforderungen zu stellen. Jede Rücksichtnahme auf die Absatzinteressen des Herstellers verbietet sich (vgl. BGH, Urteil vom 11. Juli 1972 — VI ZR 194/70 — NJW 1972, 2217, 2220).

— Produktbeobachtungsbereich

Die Pflicht zur Verkehrssicherung endet nicht mit der Inverkehrgabe des Produkts. Der Hersteller hat auch danach noch eine sog. Produktbeobachtungspflicht. Er muß die Bewährung seines Produkts in der Praxis beobachten, damit er aus etwa dabei ermittelten und ihm bisher unbekannt gebliebenen Gefahren die notwendigen Konsequenzen ziehen kann. Um diese Pflicht zu erfüllen, muß der Hersteller organisatorische Vorkehrungen dafür treffen, daß in seinem Unternehmen laufend die Entwicklung der Technik auf seinem Arbeitsgebiet verfolgt wird. Dazu gehört auch die Beobachtung der Produktentwicklung bei den wichtigsten Mitbewerbern (vgl. BGH, Urteil vom 17. Oktober 1989 — VI ZR 258/88 — VersR 1989, 1307, 1308). Unternehmen einer gewissen

Größe, die ihre Produkte weltweit vertreiben, müssen die Ergebnisse wissenschaftlicher Kongresse und Fachveranstaltungen verfolgen und das gesamte internationale Fachschrifttum auswerten (vgl. BGH, Urteil vom 17. März 1981 — VI ZR 286/78 — NJW 1981, 1606, 1607 f.).

Aufgrund der Produktbeobachtung können sich Konsequenzen ergeben für bereits ausgelieferte Produkte, hergestellte, aber noch nicht ausgelieferte Produkte und die zukünftige Produktion. In Betracht kommen beispielsweise Rückrufe sowie nachträgliche Warn- und Anwendungshinweise.

Entsprechend diesem Pflichtengefüge mußte der Hersteller von Blutprodukten aufgrund der erkennbaren Gefahrenlage bereits bei der Gewinnung des Ausgangsmaterials allergrößte Sorgfalt walten lassen. Das betraf insbesondere die Auswahl der Spender. So hat der BGH (vgl. Urteil vom 30. April 1991 — VI ZR 178/90 — JZ 1991, 785) als zumutbare Maßnahmen angesehen:

„... eindeutige Warnhinweise an jeden Blutspender, etwa in einem Merkblatt, auf diejenigen Personenkreise, die als Risikogruppen vor allem durch HIV infiziert sein können, verbunden mit einer drastischen Schilderung der Gefahren, die für die Empfänger von Blut und ihre Kontaktpersonen entstehen, wenn dieses von einem HIV-infizierten Menschen gewonnen worden ist

sowie

die Unterzeichnung einer Erklärung durch jeden Blutspender, daß er das mit den Warnhinweisen versehene Merkblatt genau gelesen hatte und daß er zu keiner in dieser Erklärung genannten Risikogruppe gehöre."

Die von den Blutspendern zu unterzeichnende Erklärung mußte einen deutlichen Hinweis darauf enthalten, daß Angehörige der im einzelnen aufgeführten Risikogruppen am Blutspenden keinesfalls teilnehmen dürfen. Sie mußte deutlich machen, wie verantwortungslos Angehörige von Risikogruppen mit ihrer Blutspende gegenüber den Empfängern der Blutkonserve und deren Kontaktpersonen handeln würden.

Zu dem ihm vorliegenden Merkblatt aus dem Jahre 1984 führte der BGH kritisch aus:

„So fehlten Hinweise darauf, daß eine HIV-kontaminierte Blutkonserve für Empfänger und Kontaktpersonen katastrophale Auswirkungen haben werde und daß keinerlei Möglichkeiten zur Verfügung standen, eine etwaige HIV-Kontaminierung der Blutkonserven festzustellen, also jeder Blutspender selbst in besonderem Maße zu verantworten hatte, daß von seiner Spende diese Gefahren nicht ausgingen. Auch die Bemerkung, daß Homosexuelle und Drogenabhängige kein Blut spenden „sollten", war nicht geeignet, den Angehörigen der Risikogruppen die von ihnen drohende Gefahr unmißverständlich vor Augen zu führen und ihnen klarzumachen, daß sie unter keinen Umständen Blut spenden dürfen."

Diesen Vorkehrungen für einen möglichst sicheren Ausschluß von Risikogruppen standen nach Ansicht des BGH auch nicht etwa Persönlichkeitsrechte der Blutspender entgegen. In der genannten Entscheidung heißt es dazu:

„Im Spannungsverhältnis mit den ebenfalls grundrechtlich geschützten Lebensgütern der Empfänger der Blutkonserven sowie deren Kontaktpersonen kommt jedoch angesichts des erheblichen Gefahrenpotentials und des überragenden Schutzes menschlichen Lebens (Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG ...) deren existentiellen Belangen grundsätzlich der Vorrang vor einer Belastung der Intimsphäre der Blutspender und der Möglichkeit einer öffentlichen Diskriminierung als Angehörige der Risikogruppen zu."

Mit Beweisbeschluß 12-41 hat der Untersuchungsausschuß die pharmazeutischen Hersteller von Blutprodukten u. a. um Auskunft gebeten, welche Methoden und Verfahren zum Ausschluß von Risikospendern in den US-Plasmastationen sowie in inländischen Stationen 1980 bis 1986 jeweils ab welchem Zeitpunkt angewandt worden sind, wieviele und welche „look back"-Meldungen von Plasmastationen in den USA es seit 1982 gegeben hat, welche Einrichtungen/Behörden in der Bundesrepublik Deutschland das Unternehmen zu welchen Zeitpunkten unterrichtet hat sowie welche Rückrufe (Präparat, Chargennummer, Menge) das Unternehmen 1980 bis 1986 auf eigene Veranlassung bzw. auf Veranlassung der zuständigen Behörden durchgeführt hat. Außerdem wurden die pharmazeutischen Hersteller u. a zur Vorlage der jeweiligen Packungsbeilagen (§ 11 AMG 1976) und Kennzeichnungen (§ 10 AMG) der 1980 bis 1986 in der Bundesrepublik Deutschland in den Verkehr gebrachten Blutzubereitungen einschließlich Chargenbezeichnung aufgefordert.

Die wesentlichen pharmazeutischen Hersteller von Blutprodukten haben die erbetene Auskunft vor allem unter Hinweis auf verfassungsrechtliche Bedenken verweigert. Die angeforderten Unterlagen wurden ebenfalls nicht vorgelegt.

Der Untersuchungsausschuß hat im Rahmen der Beweiserhebung mit Beweisbeschluß 12-42 auch das Deutsche Rote Kreuz sowie die staatlichen und kommunalen Blutspendedienste aufgefordert, Auskunft zu erteilen, welche Methoden und Verfahren zum Ausschluß von Risikospendern 1980 bis 1986 jeweils ab welchem Zeitpunkt angewendet wurden. Hierzu sollten die in diesen Jahren verwendeten Merkblätter vorgelegt werden. Außerdem sollte mitgeteilt werden, wie die Spenderbefragung und -untersuchung sowie die Spender- und/oder Spendentestung durchgeführt wurde.

Hierzu konnten 46 Antworten ausgewertet werden. In allen auswertbaren Stellungnahmen wurde angegeben, daß zum Ausschluß von Risikospendern in den Jahren 1980 bis 1986 die „Richtlinien für Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion" in der jeweils gültigen Fassung angewendet wurden.

Nach ausführlicheren Angaben einiger Blutspendedienste wurde die Anamnese erhoben, die körperli-

che Untersuchung sowie die regelmäßige Nachuntersuchung vorgenommen, ein Spenderfragebogen vorgelegt sowie teilweise der Spenderselbstausschluß verlangt. Laboruntersuchungen wie der TPHA-Test, die HBs-Antigenbestimmung, seltener die Anti-HBc-Bestimmung, GPT und/oder GOT-Bestimmung, teilweise die Gamma-GT-Bestimmung wurden und werden durchgeführt.

Der HIV-Antikörpertest wurde in allen Fällen zwischen März und Juni 1985 eingeführt.

Laboruntersuchungen auf Hepatitis C-Virus sind seit Ende 1989/1990 möglich und werden nach Mitteilung einiger Blutspendedienste seitdem eingesetzt.

Die Spender wurden von den Blutspendediensten bezüglich der Erkrankung AIDS zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittels Informations- oder Merkblättern aufgeklärt: einmal wurde jedem Spender bereits 1982 ein „AIDS-Symptom-bezogener" Fragebogen vorgelegt, 18mal wurde ein „AIDS-Merkblatt" mit Beschreibungen des Symptom-Komplexes und der Risikogruppen 1983, fünfmal 1984, zehnmal 1985 und dreimal 1986 herausgegeben.

In neun Fällen wurde zu der Einführung eines AIDS-Informationsblattes keine Aussage gemacht. Die überwiegende Zahl der Stellung nehmenden Blutspendedienste gab an, außerdem Gespräche über die AIDS-Problematik und -Symptomatik im Rahmen der Anamneseerhebung geführt zu haben.

Legt man die Kriterien zum Risikospenderausschluß und zur Gestaltung von Merkblättern und Spendererklärungen, die der BGH im oben erwähnten Urteil vom 30. April 1991 — IV ZR 178/90 — aufgestellt hat, den im Rahmen der Beweiserhebung zugesandten „AIDS"-Merkblättern und Spendererklärungen zum Risikospenderausschluß zugrunde, läßt sich für die Jahre vor 1985 folgendes feststellen: Soweit die „AIDS"-Merkblätter die Übertragungswege, die Risikogruppen sowie den Symptomkomplex beschreiben, genügen sie meistens den Anforderungen des BGH-Urteils. Dies trifft jedoch für die Erklärung des Spenders, in der er durch Unterschrift bestätigen soll, zu keiner der „AIDS"-Risikogruppen zu gehören, keine „AIDS-spezifischen" Symptome zu haben und auf die fatalen Folgen einer HIV-Infektion beim Empfänger seiner Blutspende hingewiesen worden zu sein, in den meisten Fällen nicht zu, da diese Punkte häufig nur unzureichend ausgeführt werden.

Lediglich siebenmal wurden Formulare mitgesandt, in denen der Spender bereits vor 1985 unterschreiben mußte, daß er zu keiner der zuvor beschriebenen Risikogruppen gehört bzw. sein Blut für Patienten verwendet werden darf oder nicht (Beispiel siehe Teil 4.1, Dokument 77).

19mal wurden solche Erklärungen nach 1985 für den Risikospenderselbstausschluß verlangt. 20mal wurden derartige Erklärungen nicht vorgelegt.

Häufig wurden die Spender lediglich aufgefordert, die Kenntnisnahme des „AIDS"-Merkblattes durch Unterschrift zu bestätigen (Beispiel abgedruckt in 4.1, Dokument 78), was nach dem Urteil des BGH jedoch auf keinen Fall ausreichend ist.

Weiterhin bestand für die Arzneimittelproduzenten die Rechtspflicht, bei der Verarbeitung von Blut und Blutprodukten alle technischen Möglichkeiten zur Risikoverminderung auszuschöpfen. Insbesondere nachdem Inaktivierungsverfahren zur Verfügung standen, mußten diese angewandt werden. Hersteller, die keine eigenen Inaktivierungsverfahren entwickelt hatten, mußten die Rechte an solchen Verfahren erwerben oder die Produktion einstellen, wenn sie nicht aufgrund von Testungen des Endprodukts den gleichen Sicherheitsstandard wie bei inaktivierten Produkten gewährleisten konnten.

Soweit trotz sorgfältiger Spenderauswahl, Tests und dem Einsatz auf dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik stehender Herstellungsverfahren gleichwohl noch ein ernst zu nehmender Verdacht auf die Übertragung von Virusinfektionen bestand, mußte vor diesen Gefahren deutlich gewarnt werden.

Der HUK-Verband hat mit Schreiben vom 30. Mai 1994 mitgeteilt, mit Bescheid des BGA vom 8. Juni 1984 seien die Hersteller von Faktor VIII-Präparaten verpflichtet worden, mit Wirkung ab 1. September 1984 im Beipackzettel auf die Gefahr durch unbekannte Viren und AIDS hinzuweisen, was nach Widerspruch der pharmazeutischen Hersteller zum 1. März 1985 erfolgt sei. Soweit Unternehmen erst zu diesem Zeitpunkt Warnhinweise angebracht haben sollten, wäre dies eindeutig zu spät gewesen. Ohne daß es einer behördlichen Anordnung bedurft hätte, mußten die Hersteller spätestens ab Jahreswende 1982/1983 eindeutige Hinweise auch auf die mögliche Gefahr von AIDS geben. Dies galt umso mehr, als den Unternehmen bekannt war, daß die Hämophilie-Patienten in hohem Maße selbständig über den Einsatz der Faktor VIII-Präparate verfügten. Die Pharmaindustrie durfte sich daher nicht darauf verlassen, daß die behandelnden Ärzte ihrer Aufklärungspflicht verantwortungsbewußt nachkamen. Dabei verkennt der Untersuchungsausschuß nicht, daß auch Verunsicherung die Therapie gefährden kann, gibt aber dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten grundsätzlich den Vorrang.

Aber auch dann, wenn Erkenntnisse vorlagen, daß ein Blutprodukt aus HIV-verseuchtem Spendermaterial hergestellt worden war, konnte die Verantwortung zur Aufklärung gegenüber dem Empfänger des entsprechenden Präparates nicht auf die behandelnden Ärzte abgewälzt werden. Einen solchen Fall vermochte der Untersuchungsausschuß gleichwohl anhand des zu Beweisbeschluß 12-38 übersandten Beweismaterials nachzuzeichnen. Mit diesem Beschluß war der Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe mit Sitz in Hagen aufgefordert worden, Auskunft zu geben über die Herstellung bestimmter Chargen des Präparates „Gerinnungsaktives Frischplasma", dessen Ausgangsmaterial, über die Auslieferung und Unterrichtung der Käufer bzw. Patienten nach Bekanntwerden der Verarbeitung des Blutes HIV-infizierter Spender, und die entsprechenden Unterlagen vorzulegen.

So hatte der DRK-Blutspendedienst im Jahr 1983 mehrere Erythrozytenkonserven an verschiedene Krankenhäuser geliefert, bei denen sich im nachhin-

ein herausstellte, daß das Präparat von einem Blutspender stammte, der bei erneuter Blutspende im HIV-Antikörpertest einen positiven Befund aufwies. Gleiches gilt für mehrere Lieferungen in den Jahren 1987 und 1988 sowie für die Lieferung gerinnungsaktiven Frischplasmas im Jahr 1987. Über diese Sachverhalte wurden die belieferten Krankenhäuser zwei bis vier Jahre, in einem Fall sogar erst acht Jahre später mit folgendem, jeweils gleichlautendem Hinweis informiert:

> „Der Zeitpunkt, an dem sich der Blutspender die Infektion zugezogen hat, ist unbekannt. Es kann nicht mit hinlänglicher Gewißheit ausgeschlossen werden, daß das oben bezeichnete Präparat bereits mit HIV kontaminiert gewesen ist, weil zur Zeit der Herstellung des o. b. Präparates HIV-Teste noch nicht zur Verfügung standen.
>
> Aus diesem Sachverhalt ergibt sich nach der von uns eingeholten Rechtsauskunft für den Anwender, d. h. für den Arzt, der für die Transfusion des o. b. Präparates verantwortlich ist, die Verpflichtung, den Empfänger über die Möglichkeit einer HIV-Infektion aufzuklären, ihn vor der Ausübung von ungeschütztem Intimverkehr (und, im Falle von Drogensucht, vor Weitergabe benutzter Injektionskanülen an andere) zu warnen und ihm anheimzustellen, sich seinerseits einer Untersuchung auf HIV-Antikörper zu unterziehen. Eine Nichtbeachtung dieser Verpflichtung durch den für die Transfusion verantwortlichen Arzt könnte ggf. Schadensersatzansprüche allfälliger durch den Empfänger infizierter Drittpersonen oder auch Strafverfolgungsmaßnahmen gegen diesen Arzt auslösen.
>
> Wir empfehlen Ihnen daher, den in ihrem Hause für die Transfusion des o. b. Präparates verantwortlichen Arzt in Ihnen als geeignet erscheinender Weise unverzüglich auf den geschilderten Sachverhalt und seine daraus resultierenden Aufklärungspflichten hinzuweisen.
>
> Sollte Ihr Haus das Präparat an Dritte weitergegeben haben, so hätte es dieses im Sinne von § 4, Abs. 17 AMG erneut in den Verkehr gebracht. Damit wären dann auch alle mit der Inverkehrbringung von Arzneimitteln verbundenen Nebenpflichten auf Ihr Haus übergegangen, z. B. die Pflicht zur unverzüglichen Benachrichtigung des Krankenhauses, an welches Sie das Präparat abgegeben haben."

Ausdrücklich weist der Untersuchungsausschuß an dieser Stelle darauf hin, daß die Arzneimittelproduzenten sich auch nicht durch Hinweis auf unterlassene Anordnungen des BGA der Eigenverantwortung entziehen können.

Das Zulassungsverfahren ist nicht viel mehr als eine Plausibilitätsprüfung vom Unternehmer eingereichter Unterlagen (§ 25 Abs. 5 Satz 1 AMG) und läßt — um jedes Mißverständnis zu vermeiden — ausdrücklich (§ 25 Abs. 10 AMG) strafrechtliche Verantwortlichkeiten des pharmazeutischen Unternehmers unberührt. Eine „selbständige Prüfung" war weder von der pharmazeutischen Industrie akzeptiert noch vom Gesetzgeber gewollt — schon deshalb nicht, weil sie im Ergebnis die unternehmerische Verantwortung voll auf den Staat abgewälzt hätte (vgl. BT-Drucksache 7/3060, zu § 25, S. 51). Auch für die „Nachmarktkontrolle" ist das BGA auf die „Anzeigen" unerwünschter Nebenwirkungen durch die Unternehmen (§ 29 AMG) und die Meldungen dazu standesrechtlich angehaltener Ärzte angewiesen. Geradezu logisch ist daher, daß das BGA um die Gefahren immer erst später als der pharmazeutische Unternehmer und auch dann nur so viel wissen kann, wie das sog. Spontanmeldesystem zunächst erbringt.

In welchem Umfange dieses Wissen vorhanden war, hat der Untersuchungsausschuß versucht, mit seinem Beweisbeschluß 12-33 in Erfahrung zu bringen. Danach sollte die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft die Zahlen der ihr aufgrund der Berufsordnung der Ärzte gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen betreffend Hepatitis- und HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte in den Jahren 1978 bis 1992 vorlegen und über die Aus- und Bewertung dieser Meldungen berichten. Die Arzneimittelkommission teilte mit, in dem genannten Zeitraum insgesamt 188 Berichte zu Hepatitis und 339 Berichte zu HIV erhalten zu haben. Bemerkenswert ist vor allem, daß die weitaus größte Zahl der Meldungen von Firmen, nicht jedoch von Kliniken bzw. Arztpraxen erfolgt sind. So wurden 153 der 188 Hepatitis-Meldungen und 322 der 339 HIV-Meldungen von Firmen vorgenommen! Des weiteren fällt auf, daß die ersten HIV-Fälle der Arzneimittelkommission 1986 (3 Fälle) und 1987 (2 Fälle) gemeldet wurden, obwohl — sortiert nach dem Beginn der unerwünschten Arzneimittelwirkung — bereits drei Fälle aus dem Jahr 1982, vier Fälle aus 1983, 37 Fälle aus 1984 und 142 Fälle aus 1985 datieren.

Dies zeigt, in welch unzureichendem Maße die Firmen und Ärzte ihrer Meldeverpflichtung bereits gegenüber ihrer Standesorganisation nachgekommen sind — ob bewußt oder aus Nachlässigkeit, mag dahinstehen. Jedenfalls wird aufgrund dieser Meldepraxis deutlich, daß damit die Arbeit der staatlichen Gesundheitsbehörden wesentlich erschwert ist.

2.6.1.2.1.2 Kausalität

Voraussetzung der Schadensersatzverpflichtung nach § 823 Abs. 1 BGB ist, daß zwischen dem Pflichtverstoß und der Rechtsgutverletzung (haftungsbegründende Kausalität) sowie zwischen der Rechtsgutverletzung und dem Schaden (haftungsausfüllende Kausalität) ein Ursachenzusammenhang besteht. Insoweit kann auf die Ausführungen zur Gefährdungshaftung nach § 84 AMG verwiesen werden.

Wie dort bereits ausgeführt, ist in Grenzfällen zu prüfen, ob das vom Schädiger gesetzte Risiko, das die Rechtsgutverletzung bewirkt, in den Bereich der Gefahr fällt, um dessentwillen die Haftungsnorm erlassen wurde (Schutzzweck der Norm). Unter diesem Aspekt könnte fraglich sein, ob die Verletzung der Verkehrssicherungspflicht hinsichtlich Hepatitis auch HIV-Infektionen erfaßt, als das AIDS-Risiko noch nicht in den Zusammenhang mit Blutprodukten

zu bringen war. Die Frage ist zu bejahen. Sowohl bei Hepatitis als auch bei AIDS handelt es sich um die Gefahr einer Viruserkrankung durch Blutprodukte. Die Gefahrabwendungspflicht hinsichtlich Hepatitis war somit nicht auf ein völlig andersartiges Risiko gerichtet, als es AIDS darstellt. Aus Schutzzweckgesichtspunkten kann eine Haftungszurechnung somit nicht verneint werden (vgl. auch Hart, Gutachten, D. IV. 1. b) aa)).

2.6.1.2.1.3 Verschulden

§ 823 Abs. 1 BGB enthält zwei Schuldformen: Vorsatz und Fahrlässigkeit. Zur Haftungsbegründung reicht grundsätzlich einfache Fahrlässigkeit aus.

Nach der auch im Deliktsrecht anwendbaren Vorschrift des § 276 Abs. 1 Satz 2 BGB handelt fahrlässig, wer die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer acht läßt. Es gilt ein objektiver Maßstab. Bei der Verletzung von Verkehrssicherungspflichten — wie hier — stimmt das durch diese Pflichten gebotene Verhalten grundsätzlich mit dem nach Verkehrskreisen typisierten objektiven Sorgfaltsmaßstab gemäß § 276 Abs. 1 Satz 2 BGB (sog. äußere Sorgfalt) überein. Es verbleibt nur noch ein Eingehen auf die besonderen Verhältnisse des Schädigers im Einzelfall (sog. innere Sorgfalt).

Eine Entlastung wird allerdings in den wenigsten Fällen in Betracht kommen. Denn im Gegensatz zu dem Eindruck, den heute all diejenigen zu erzeugen versuchen, die damals nicht oder nicht rechtzeitig gehandelt haben, waren sich pharmazeutische Unternehmer und Ärzte der Gefahrenlage schon in einem frühen Stadium bewußt. Stellvertretend sei hier das Beispiel des Forschungsdirektors und Geschäftsführers der Fa. Immuno, Dr. Johann Eibl, angeführt, das auch eindrucksvoll den Versuch belegt, den Zeitpunkt, zu dem Wissenschaftler und Hersteller wußten, daß ein infektiöses Agens AIDS verursacht, im nachhinein nach hinten hinauszuschieben: Während Dr. Eibl nämlich bei seiner Vernehmung als Zeuge vor dem Untersuchungsausschuß den Zeitpunkt Frühjahr/Sommer 1984 als maßgeblich benennt, wird er in der „Frankfurter Allgemeinen Zeitung" vom 4. Januar 1988, ohne daß es eine diesbezügliche Gegendarstellung gegeben hätte, mit der Äußerung zitiert:

> „Mitte 1983, sagt Eibl, hätten alle Hersteller und Ärzte gewußt, daß „ein infektiöses Agens" in Blutstoffen eine bislang unbekannte Krankheit hervorrufen könne."

2.6.1.2.1.4 Haftungsverpflichteter

Die Pflicht zur Produktsicherung trifft in erster Linie den Unternehmer, und zwar in allen vier Pflichtbereichen. Er kann zwar seine Verantwortung auf sorgfältig ausgewählte Personen delegieren, für die er sich im Rahmen der Haftung für den Verrichtungsgehilfen nach § 831 BGB entlasten kann. Gleichwohl treffen ihn aber noch weitreichende Organisations-, Anweisungs- und Überwachungspflichten, für deren Erfüllung er einzustehen hat (vgl. BGH, Urteil vom 9. Februar 1960 — VIII ZR 51, 59 — BGHZ 53, 59). Neben dem Unternehmer sind außerdem grundsätzlich alle am Herstellungsprozeß beteiligten Personen im Rahmen ihrer jeweiligen Verantwortungsbereiche deliktisch zur Produktsicherung verpflichtet.

2.6.1.2.1.5 Darlegungs- und Beweislast

Nach dem unter 2.6.1.1.8 erörterten Grundsatz, daß jede Partei die für sie günstigen Tatsachen darlegen und im Bestreitensfalle beweisen muß, hat der Anspruchsteller grundsätzlich den Pflichtverstoß, das Verschulden, den Schaden und den Ursachenzusammenhang darzutun.

Da der Verletzte regelmäßig nicht in der Lage ist, betriebsinterne Vorgänge zu überschauen, hat die Rechtsprechung die Beweislast teilweise nach Risikosphären aufgespalten. Kann der Verletzte beweisen, daß die Rechtsgutverletzung im Organisations- und Gefahrenbereich des Herstellers durch einen objektiven Mangel oder Zustand der Verkehrswidrigkeit ausgelöst worden ist, muß der Hersteller seinerseits beweisen, daß ihn kein Verschulden trifft. Diese für den Bereich des Konstruktions- und Fabrikationsfehlers anerkannte Beweislastumkehr betrifft bereits die „äußere" Sorgfalt (vgl. BGH, Urteil vom 17. März 1981 — VI ZR 191/79 — BGHZ 80, 186, 196f.). Für Instruktionsfehler mangelt es nach Ansicht des BGH (vgl. BGH, Urteil vom 17. März 1981 — VI ZR 191/79 a. a. O. S. 198) demgegenüber an einem ausreichenden Grund, die Benutzer einer Ware gegenüber deren Herstellern entgegen der nach dem Gesetz grundsätzlich geltenden Beweisregel besser zu stellen, wenn es darum geht, ob der Hersteller nach Inverkehrbringen seines Produkts durch allgemein zugängliche Veröffentlichungen und durch Erfahrungen, die dessen Benutzer mit dem Produkt inzwischen gemacht haben, und die er kennen mußte, Anlaß zu Warnungen hatte. Insoweit läßt sich in aller Regel nicht sagen, der Geschädigte hätte Vorgänge aufzuklären, die sich in einem Bereich zugetragen haben, der allein dem Produzenten, nicht aber dem Benutzer zugänglich war. Ein Produktgeschädigter muß daher, wenn er dem Hersteller lediglich einen erst nach neueren Erkenntnissen aufgedeckten Instruktionsfehler vorwerfen kann, den Nachweis führen, daß dieser objektiv seine Instruktionspflicht verletzt hat. Dies kann z. B. durch Hinweis auf einschlägige Fachveröffentlichungen geschehen. Hat er diesen Beweis geführt, dann kann er, soweit es um den Nachweis der Verletzung der „inneren" Sorgfalt geht, von der weiteren Beweisführung entlastet werden.

2.6.1.2.1.6 Verjährung

Gemäß § 852 Abs. 1 BGB verjährt der Anspruch auf Ersatz des aus einer unerlaubten Handlung entstandenen Schadens in drei Jahren von dem Zeitpunkt an, in welchem der Verletzte von dem Schaden und der Person des Ersatzpflichtigen Kenntnis erlangt, ohne Rücksicht auf diese Kenntnis in 30 Jahren von

der Begehung der Handlung an. Auf die Ausführungen zur Gefährdungshaftung kann verwiesen werden.

2.6.1.2.2 § 823 Abs. 2 BGB

Gemäß § 823 Abs. 2 BGB ist auch derjenige zum Schadensersatz verpflichtet, der gegen ein den Schutz eines anderen bezweckendes Gesetz verstößt. Die Ersatzpflicht tritt jedoch nur im Falle eines Verschuldens ein. Durch das Anknüpfen an Rechtsnormen (vgl. Art. 2 EGBGB), die ein bestimmtes Verhalten vorschreiben, wird durch § 823 Abs. 2 BGB der Güterschutz auch haftungsrechtlich vorverlagert.

2.6.1.2.2.1 Verstoß gegen Schutzgesetze

Eine Rechtsnorm ist Schutzgesetz, wenn sie — ggf. auch neben dem Schutz der Allgemeinheit — gerade dazu dienen soll, den einzelnen oder einzelne Personenkreise gegen die Verletzung eines Rechtsgutes zu schützen. Dabei kommt es nicht auf die Wirkung, sondern auf Inhalt und Zweck des Gesetzes an. Es genügt, daß die Norm auch das Interesse des einzelnen schützen soll, mag sie auch in erster Linie den Schutz des Interesses der Allgemeinheit bezwecken (vgl. BGH, Urteil vom 21. Oktober 1991 — II ZR 204/90 — BGHZ 116, 7, 13).

Nach diesem Maßstab kommen als Schutzgesetze insbesondere folgende Vorschriften des Arzneimittelgesetzes in Betracht: § 5, § 7, § 8, § 10 Abs. 1 Nrn. 5, 7 und 9, § 10 Abs. 2, § 10 Abs. 5, § 11, § 58, § 59b, §§ 72 bis 73a i. V. m. §§ 95 bis 97 (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 1601 S. 9).

Soweit das Schutzgesetz keine eigene Schuldform nennt, genügt grundsätzlich Fahrlässigkeit.

2.6.1.2.2.2 Darlegungs- und Beweislast

In der Rechtsprechung ist anerkannt, daß im Falle der objektiven Verletzung eines Schutzgesetzes der Schädiger in der Regel Umstände darlegen und beweisen muß, die geeignet sind, die Annahme eines Verschuldens auszuräumen. Das gilt aber nur, wenn das Schutzgesetz das geforderte Verhalten bereits so konkret umschreibt, daß mit der Verwirklichung des objektiven Tatbestandes der Schluß auf einen subjektiven Schuldvorwurf naheliegt. Beschränkt sich das Schutzgesetz demgegenüber darauf, lediglich einen bestimmten Verletzungserfolg zu verbieten, so löst die bloße Verwirklichung einer solchen Verbotsnorm keine Indizwirkung hinsichtlich des Verschuldens aus (vgl. BGH, Urteil 19. November 1991 — VI ZR 171/91 — BGHZ 116, 104, 114f.).

Selbst wenn die Schutznorm des § 5 AMG im Sinne einer konkreten Verhaltensanweisung verstanden wird, an die eine Indizwirkung hinsichtlich des Verschuldens anknüpfen kann, bleiben die Probleme hinsichtlich des Nachweises der Kausalität für den Geschädigten bestehen. Der Beweis der Ursächlichkeit einer Schutzgesetzverletzung für den konkreten Verletzungseingriff kann zwar unter Umständen auch durch einen Anscheinsbeweis geführt werden (vgl. Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 1602 S. 13f.). In den Fällen, in denen die Geschädigten über einen längeren Zeitraum mit einer Vielzahl von Produkten, gegebenenfalls verschiedener Hersteller, behandelt worden sind, hilft diese Beweiserleichterung aber nicht weiter.

2.6.1.3 Ergebnis

Auch wenn der Untersuchungsausschuß eine Überprüfung der Verantwortlichkeit einzelner Unternehmen/Blutspendedienste für die Infektion von Hämophilen und sonstigen Empfängern von Blut und Blutprodukten wegen der durch die Verfassung festgelegten Zuständigkeit der ordentlichen Gerichte nicht vornehmen konnte, so mußte er doch aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse über die seinerzeitige Erkennbarkeit und Vermeidbarkeit sowohl von Hepatitis als auch von AIDS feststellen, daß viele Gründe für eine deliktische Haftung der pharmazeutischen Unternehmen/Blutspendedienste offenkundig geworden sind. So konnte in vielen Fällen festgestellt werden, daß die Spenderauswahl nicht ordnungsgemäß durchgeführt wurde. Eine rechtzeitige Information über AIDS, die ab Anfang 1983 erforderlich gewesen wäre, konnte in keinem einzigen geprüften Beipackzettel aus diesem Zeitraum gefunden werden.

Ebenfalls mußte der Untersuchungsausschuß feststellen, daß die nach Vorlage des Erfahrungsberichts der Behringwerke Anfang 1983 erforderliche **unverzügliche** Einführung von Inaktivierungsverfahren bei bisher noch nicht inaktivierten Produkten in den meisten Fällen nicht erfolgt ist. Auch wenn einzelne Unternehmen zum erforderlichen Zeitpunkt Anfang 1983 nicht über eigene Techniken zur Inaktivierung verfügt haben, wären sie nach Auffassung des Untersuchungsausschusses zwingend verpflichtet gewesen, sich die erforderlichen Techniken z. B. durch Lizenzerwerb zu verschaffen.

Erforderliche Rückrufaktionen sind nicht in notwendigem Umfang durchgeführt worden.

Es ist keinesfalls vertretbar, daß Unternehmen/Blutspendedienste sich durch Hinweis auf unterlassene Anordnungen des BGA ihrer Eigenverantwortung entziehen.

Ob Ansprüche gegen die Unternehmen für die Betroffenen noch realisierbar sind, soweit sie von den Versicherern der Hersteller Schadensersatzleistungen erhalten und Verzichtserklärungen unterschrieben haben, hängt von der rechtlichen Bewertung der Abfindungsvergleiche hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bzw. ihres Umfangs ab (vgl. hierzu 2.7.3).

2.6.2 Ärzte/Krankenhäuser

Dem Arzt obliegt die Sicherheit der Arzneimitteltherapie. Seine Dienstleistung besteht in der Nutzung des Arzneimittels zur Heilung, Linderung, Erkennung oder Prävention von Krankheiten. Sie ist ausge-

richtet auf den individuellen Patienten und seine konkreten Gesundheitsbeeinträchtigungen. Das verlangt den Einsatz eines sicheren Arzneimittels. Für die generelle Sicherheit des Arzneimittels ist zwar der pharmazeutische Unternehmer verantwortlich. Der Arzt trägt aber Verantwortung für die pflichtgemäße Anwendung des Arzneimittels in der individuellen Arzt-Patient-Beziehung (vgl. Hart, Gutachten, D. II.).

2.6.2.1 Haftungsgrundlagen

Als Haftungsgrundlage kommen sowohl vertragliche als auch deliktische Anspruchsgrundlagen in Betracht. Erstere Haftungsverantwortung trifft denjenigen, der die Behandlungsaufgabe vertraglich übernommen hat: der niedergelassene Arzt, der Krankenhausträger, der Belegarzt etc. Deliktisch haftet jeder an der Behandlung Beteiligte aufgrund seiner Garantenstellung. Die sich aus dem Behandlungsvertrag ergebenden Sorgfaltsanforderungen und die deliktischen Sorgfaltspflichten sind grundsätzlich identisch (vgl. BGH, Urteil vom 20. September 1988 — VI ZR 37/88 — VersR 1988, 1273). Unterschiede bestehen im wesentlichen bei den Verjährungsfristen (vertraglich: 30 Jahre, deliktisch: 3 Jahre) und darin, daß Schmerzensgeld nur auf deliktischer Grundlage verlangt werden kann. Daß vertraglich auch für Fremdverschulden des Gehilfen (§ 278 BGB), deliktisch nur für Eigenverschulden gehaftet wird, wirkt sich in der Praxis kaum aus (vgl. Steffen, Neue Entwicklungslinien der BGH-Rechtsprechung zum Arzthaftungsrecht, 5. Auflage, S. 2).

2.6.2.2 Haftungstatbestände

Als Haftungstatbestände kommen insbesondere der sog. Behandlungsfehler und der sog. Aufklärungsfehler in Betracht. Dokumentationsfehler sind in der Regel kein eigenständiger Anknüpfungspunkt für eine vertragliche oder deliktische Haftung. Sie haben vor allem beweisrechtliche Folgen (vgl. Steffen, a. a. O., S. 138).

— Behandlungsfehler

Die Pflicht des Arztes zu sorgfältiger Behandlung ist eine Berufspflicht. Art und Umfang der erforderlichen Sorgfalt (§ 276 Abs. 1 Satz 2 BGB!) bestimmen sich danach, welche Qualität der medizinischen Behandlung in dem jeweiligen Fachgebiet erwartet werden kann. So hat der Patient bei der Übernahme seiner Behandlung durch ein Krankenhaus Anspruch auf eine ärztliche Behandlung, die dem Standard eines erfahrenen Facharztes entspricht (vgl. BGH, Urteil vom 10. Februar 1987 — VI ZR 68/86 — NJW 1987, 1479, 1480). Wird dieser Standard nicht erreicht, liegt ein Behandlungsfehler vor. Verfügt ein Arzt über Spezialkenntnisse, muß er sie zugunsten des Patienten einsetzen.

Der Arzt muß sich über die Fortschritte der Heilkunde und über anderweitig gewonnene Erkenntnisse von Nutzen und Risiken der von ihm angewandten Heilverfahren unterrichten. Um dieser Pflicht zu genügen, muß der Arzt beispielsweise einschlägige Fachzeitschriften regelmäßig lesen (vgl. BGH, Urteil vom 29. Januar 1991 — VI ZR 206/90 — VersR 1991, 469, 470; Urteil vom 27. Oktober 1981 — VI ZR 69/80 — NJW 1982, 697, 698).

Der Arzt ist grundsätzlich verpflichtet, die weniger riskante Behandlungsalternative zu wählen. So kann nach der Rechtsprechung des BGH (vgl. Urteil vom 11. Dezember 1990 — VI ZR 151/90 — abgedruckt bei Sander, Arzneimittelrecht, Entscheidungssammlung, § 84 AMG/Nr.7) 1982 ein Behandlungsfehler darin liegen, daß nicht zwecks Vermeidung des hohen Hepatitisinfektionsrisikos das damals schon bekannte Präparat „PPSB-Hepatitis-sicher" beschafft und angewandt worden ist.

— Aufklärungsfehler

Bei der Aufklärung des Patienten geht es um dessen Recht auf Selbstbestimmung und körperliche Unversehrtheit. Der Arzt darf den Patienten nicht ohne Einwilligung behandeln, und die Einwilligung ist nur wirksam, wenn der Patient weiß, worin er einwilligt. Ärztliche Heileingriffe ohne wirksame Einwilligung sind grundsätzlich rechtswidrig.

Aufzuklären ist über den Verlauf des Eingriffs, seine Erfolgsaussichten, seine Risiken und über mögliche Behandlungsalternativen mit wesentlich anderen Belastungen, Chancen und Gefahren. Dem Patienten muß als medizinischem Laien eine zutreffende Vorstellung darüber vermittelt werden, wie ihm nach medizinischer Erfahrung durch Diagnosemaßnahmen und Therapie geholfen werden kann und welchen Gefahren er sich dabei aussetzt. Dabei müssen nicht alle denkbaren Risiken der Behandlung medizinisch exakt beschrieben werden. Es genügt, daß der Patient im großen und ganzen über die möglichen Auswirkungen auf seine Integrität und Lebensführung informiert wird (vgl. BGH, Urteil vom 14. Februar 1989 — VI ZR 65/88 — NJW 1989, 1533 ff.).

— Dokumentationsfehler

Dem Arzt obliegt gegenüber dem Patienten die Pflicht zur Führung ordnungsgemäßer Krankenunterlagen (vgl. BGH, Urteil vom 27. Juni 1978 — VI ZR 183/76 — NJW 1978, 2337, 2338 f.). Dabei geht es vor allem um therapeutische Belange. Inhalt und Umfang der Dokumentation richten sich demgegenüber nicht danach, wie am besten Beweise für einen späteren Arzthaftungsprozeß gewonnen werden können (vgl. BGH, Urteil vom 24. Januar 1989 — VI ZR 170/88 — NJW 1989, 2330, 2331).

Gemäß diesem Sorgfaltsauftrag mußte bei der Behandlung mit Blutprodukten die unter 2.5.2 und 2.5.3 vorgenommene Risiko-Nutzen-Abwägung von dem Arzt in jedem Einzelfall erfolgen, wobei davon auszugehen ist, daß die Ärzte — zumindest die Virologen und die Hämophilie-Behandler — ab Jahreswende 1982/1983 wußten, daß über das Hepatitis-Risiko hin-

aus insofern eine zusätzliche Gefahr besteht, als auch ein infektiöses Agens in Blutstoffen eine bislang unbekannte Krankheit hervorrufen kann. So heißt es in einer Schnellinformation des BGA im Bundesgesundheitsblatt vom Dezember 1982 und im Sonderdruck „Deutsches Ärzteblatt — Ärztliche Mitteilungen" vom 18. Februar 1983 unter der Überschrift „Unbekannte Krankheitserreger als Ursache von tödlichen verlaufenden erworbenen Immundefekten" u. a.: „Nach den zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Daten muß man annehmen, daß Ursache des AIDS ein unbekanntes infektiöses Agens ist, das auf ähnlichem Wege übertragen wird wie Hepatitis B, also durch Blut und Blutprodukte, durch Schleimhaut- und Intimkontakte." Vergleiche auch das bereits unter 2.6.1.2.1.3 genannte Zitat von Dr. Johann Eibl, in dem es darüber hinaus heißt:

> „Es sei „vollkommener Blödsinn", wenn Ärzte heute die Vorwürfe infizierter Bluter mit der eigenen Ahnungslosigkeit abzuwehren suchten. Die Ärzte hätten damals vielmehr zwischen zwei Risiken abwägen müssen, der (eventuellen) Infektion oder dem (wahrscheinlichen) Verbluten ihrer Patienten."

In einem Artikel von Frau Prof. L'age-Stehr, der im Bundesgesundheitsblatt Nr. 26 vom April 1983 unter der Überschrift „Erworbene Immundefekte — eine neue Infektionskrankheit AIDS" erschien, heißt es in der vorangestellten Zusammenfassung: „Nach den bis jetzt vorliegenden Befunden handelt es sich bei diesen Erkrankungen um Komplikationen schwerer Defekte im zellulären Immunsystem. Diese Defekte sind vermutlich Folge einer Infektion mit einem noch unbekannten Erreger, der ähnlich wie das Hepatitis B-Virus durch Blut und Blutprodukte übertragen werden kann."

Mitte 1983, am 11. Juli dieses Jahres, kamen die Mitglieder des Arbeitskreises „Hämophilie-Substitution" des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zu ihrer konstituierenden Sitzung zusammen. Ziel der Beratungen sollte eine Analyse der Behandlungskonzepte für Hämophilie-Patienten und Empfehlungen für den Vorstand der Bundesärztekammer sein. Bei den insgesamt drei Sitzungen — die zweite und dritte fanden am 3. Oktober bzw. 21. November 1983 statt — wurden die differierenden Wege der Therapie vor allem durch die Beschreibung der Praxis im Kölner Behandlungszentrum durch Prof. E. Lechler aufgezeigt. Dort lag die Variationsbreite der verabreichten Faktor-Einheiten deutlich unter denen der Bonner Einrichtung. Einzig die Ausführungen von Prof. Dr. Klaus Schimpf ließen erkennen, daß dieser sich mit dem Hepatitis- und AIDS-Problem auseinandersetzte und es in dem Gremium auch ansprach. Nach den dem Untersuchungsausschuß aufgrund von Beweisbeschluß 12-32 vorgelegten Protokollen erklärte der damalige Leiter des Heidelberger Behandlungszentrums am 11. Juli 1983:

> „Die Letalität im Heidelberger Zentrum beträgt 1,3 %. Die Morbidität an AIDS in den USA beträgt zur Zeit 1,3‰ ... Das Problem der Hepatitis kann über hepatitissichere Präparate, wie sie die Behringwerke herstellen, gelöst werden. Die Forderung muß sein, daß eine Methode angewendet wird, die alle bekannten Viren abtötet, ohne daß das antihämophile Globulin zerstört wird."

Das zum Abschluß der dreimaligen Beratungen vorgelegte „Statement über die Behandlung der Hämophilie A" enthielt trotz des Infektionsrisikos mit Hepatitis oder AIDS keinerlei Empfehlungen, bei den angewandten Behandlungskonzepten — Dauersubstitution, Bedarfssubstitution, klinische Behandlung bei stärkeren Blutungen, Unfällen, vor und nach Operationen — die Therapie durch Beschränkung der Verabreichungsrate von Blutprodukten zu begrenzen. Dieses für den Untersuchungsausschuß angesichts der besonderen Gefahrenlage nicht nachvollziehbare Ergebnis steht allerdings im Einklang mit Ausführungen von Prof. G. Landbeck beim 14. Hämophilie-Symposium am 26. Oktober 1983 in Hamburg, der dort — unter Hinweis auf den Beschluß des „Ausschusses für Untersuchungs- und Heilmethoden" der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Hämophiliebehandlung vom 25. Februar 1981, der dem Untersuchungsausschuß in Erledigung von Beweisbeschluß 12-31 zugesandt und erläutert worden ist — feststellte, daß die Indikation zur Dauertherapie nach wie vor in das Ermessen des behandelnden Arztes gestellt sei.

Hinsichtlich des Wissenstandes in den Hämophilie-Behandlungszentren ist außerdem zu berücksichtigen, daß sie durch klinische Studien schon 1978/79 in die Entwicklung von Inaktivierungsverfahren eingeschaltet waren und demzufolge über Spezialkenntnisse verfügten, die sie zugunsten ihrer Patienten bei der Risiko-Nutzen-Abwägung einzusetzen hatten.

Gleichwohl gibt es ein eindrucksvolles Beispiel dafür, daß gerade die Leiter der großen Bluterbehandlungseinrichtungen in der Bundesrepublik Deutschland in Verkennung der rechtlichen Notwendigkeiten ihre Aufklärungspflicht praktiziert haben:

Nach einer gemeinsamen Sitzung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), der Sektion Virologie der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, des BGA und des Ausschusses für Seuchen und Umwelthygiene der leitenden Medizinalbeamten der Länder am 9. November 1984 in München hatte der Präsident der DVV, Prof. Dr. F. Deinhardt, eine Stellungnahme unter der Überschrift „AIDS — was bleibt bei kritischer Durchsicht der Berichte" herausgegeben. Sie wurde noch im selben Monat Hämophiliebehandlern zugänglich gemacht und am 16. Januar 1985 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht. Dort heißt es:

> „Bei den Hämophilie-Patienten ist zu berücksichtigen, daß der Nachweis von Antikörpern gegen HTLV III nicht unbedingt Ausdruck einer Infektion ist, sondern möglicherweise eine Immunantwort (Abwehrreaktion) auf wiederholt zugeführtes, nicht vermehrungsfähiges (inaktiviertes) Virus in den verabreichten Blutplasmapräparaten darstellt.
> ...
>
> Auf Grund der bisherigen Epidemiologie und des Übertragemodus von HTLV III ist eine rasche Ausbreitung der Infektion mit diesem Virus in der Allgemeinbevölkerung nicht zu erwarten, und es besteht kein Grund für die Annahme, daß AIDS eine

neue Volksseuche darstellt, durch die die Bevölkerung akut bedroht ist. ... Der besonderen Risikosituation in der kleinen Gruppe der Bluterpatienten wird durch bereits eingeleitete ärztliche Maßnahmen Rechnung getragen."

Diese Stellungnahme bildete eine wesentliche Grundlage für den Leserbrief westdeutscher Bluter-Experten, der am 24. Dezember 1984 in dem Magazin „Der Spiegel" erschien. Der von den Hämophiliebehandlern Professoren M. Barthels (Hannover), H. Egli (Bonn), G. Landbeck (Hamburg), E. Lechler (Köln), I. Scharrer (Frankfurt), K. Schimpf (Heidelberg) sowie Privatdozent Dr. W. Schramm (München) unterzeichnete Brief sollte aus deren Sicht der Beruhigung ihrer Patienten dienen. In ihm heißt es:

„... HTLV III-Antikörper können sowohl nach Kontakt mit infektiösen als auch mit nicht infektiösen HTLV-Viren oder Bestandteilen derselben nachgewiesen werden. Bei Kontakt mit nicht infektiösen Viren oder Bestandteilen derselben kommt es zu einer durchaus erwünschten Immunisierung und nicht zu einer die manifeste Erkrankung auslösenden Infektion. HTLV III-Antikörper sind auch nachweisbar, wenn bei intaktem Abwehrsystem die Abtötung infektiöser Viren gelungen ist. Dies entspricht der sogenannten stillen Feiung oder der Antikörperbildung nach Schutzimpfung mit lebenden Erregern ...

... Berichte über einen Beweiszusammenhang zwischen positivem HTLV III-Test und AIDS-Erkrankung müssen daher als Spekulation zurückgewiesen werden. Es wäre bedauerlich, wenn die Hämophilen sich aus AIDS-Furcht einer Behandlung mit Faktorenkonzentraten entziehen und sich somit durch unbehandelt bleibende Blutungen schwer gefährden würden."

Er enthält eine Passage nicht, die noch Bestandteil des Entwurfes war, den Prof. Dr. Egli am 14. Dezember 1984 seinen mitunterzeichnenden Kolleginnen und Kollegen zugeleitet hatte. Nach dem Hinweis auf die Schutzimpfung am Ende des hier als erster Absatz wiedergegebenen Textes wurde dieser in der nichtveröffentlichten Fassung nämlich folgendermaßen fortgesetzt:

„Die bei Hämophilen zu beobachtende extreme Diskrepanz zwischen der Häufigkeit des Nachweises von HTLV III-Antikörpern einerseits und der geringen Zahl an manifesten Erkrankungen andererseits läßt den Schluß zu, daß bei nachweisbaren HTLV III-Antikörpern die Hämophilen lediglich immunisiert worden sind. Der alleinige Nachweis von HTLV III-Antikörpern ist somit kein „AIDS-Test". Die Diagnose AIDS bedarf vielmehr zusätzlicher hämatologischer, virologischer und serologischer sowie charakteristischer klinischer Befunde. Bisher ist völlig unbekannt, welche Faktoren zusammenwirken müssen, um eine AIDS-Erkrankung auszulösen."

Als man sich später kritisch mit dieser Presseverlautbarung auseinandersetzte, hielten die Hämophiliebehandler diesen Vorwürfen entgegen, durch Kürzung seien ihre Aussagen sinnentstellend wiedergegeben worden. Dem muß in Kenntnis des vollständigen Textes von seiten des Untersuchungsausschusses mit Entschiedenheit entgegengetreten werden. Wie die o. a. Passage verdeutlicht, hätte deren Veröffentlichung noch deutlicher im Widerspruch zu dem damals bereits vorhandenen Erkenntnisstand über die Übertragungswege des HIV und die AIDS-Erkrankung gestanden. Dies mußte zumindest Prof. Deinhardt und Prof. Egli bewußt gewesen sein. Ersterem, weil er bei dem 2. Rundtischgespräch im Oktober 1984 die Immunisierung der Hämophilen mit HTLV III/LAV-Antikörpern als „sehr unwahrscheinlich" bezeichnet hatte, und letzterem, weil er an einer im August 1984 öffentlich in Rio de Janeiro vorgestellten Langzeitstudie mitgewirkt hatte, wonach keiner der Patienten, die hitzebehandelte Präparate erhalten hatten, nach Testung durch das Pasteur-Institut in Paris im Juli 1984 LAV-Antikörper aufwies.

Zwar unterstellt der Untersuchungsausschuß nicht, daß die sieben Hämophiliebehandler wissentlich in dem Leserbrief die Immunisierungstheorie vertreten haben, um in falscher Weise die Öffentlichkeit zu informieren. Der Brief erzeugte aber ein großes Mißverständnis über die bestehende Gefahrenlage und ist maßgeblich dafür ursächlich und verantwortlich, daß Lebens- und Ehepartnerinnen von Hämophilen in den Jahren danach noch angesteckt worden sind. Zum entsprechenden Zahlenmaterial wird auf die Ausführungen unter 2.7.1 verwiesen.

Der Untersuchungsausschuß hat versucht, durch Beweisbeschluß 12-42 in Erfahrung zu bringen, ob, wie und zu welchen Zeitpunkten die Ärzte die Patienten über die verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung mit inaktivierten und nicht inaktivierten Präparaten sowie über das Risiko einer Hepatitis- und später auch HIV-Infektion aufgeklärt haben. Die erteilten Auskünfte waren ungenau und bezogen sich meistens auf den heutigen Stand, so daß nicht in Erfahrung zu bringen war, wie präzise Patienten über die Risiken der Behandlung und Behandlungsalternativen aufgeklärt wurden. Allerdings haben einige Betroffene als Zeugen ausgesagt, sie seien nicht oder nicht umfassend aufgeklärt worden.

Auf die an die Hämophiliezentren der alten Bundesländer einschließlich Berlin (West) mit Beweisbeschluß 12-30 gestellte Frage, ob sie 1983/84 ihre Patienten im persönlich-ärztlichen Beratungsgespräch über das sich abzeichnende therapiebedingte AIDS-Risiko aufgeklärt haben, und ob, gegebenenfalls wie die Aufklärung dokumentiert ist, antworteten von 34 Hämophiliezentren, die zu diesem Beweisbeschluß Stellung genommen haben, fünf Zentren nicht und neun Zentren mit ungenauen Angaben.

Einmal wurde angegeben, bereits 1981 mit den Patienten über die damals neue Erkrankung AIDS gesprochen zu haben, einmal geschah dies 1982/83, sechsmal 1983, sechsmal 1983/84 und viermal 1984. Zweimal wurde mit der Behandlung Hämophiler erst 1985 bzw. 1990 begonnen. Außer in Gesprächen, wurde die Aufklärung nach Angaben einiger Hämophiliezentren mit Merkblättern, Rundschreiben und Tagungen durchgeführt.

Bezüglich der Dokumentation solcher Gespräche machten die meisten Hämophiliezentren keine Angaben, neunmal wurde mitgeteilt, daß die Aufklärungsgespräche nicht dokumentiert wurden, siebenmal erfolgte eine derartige Dokumentation meistens in der Krankenakte.

Der Untersuchungsausschuß hat nicht umfassend aufklären können, ob die betroffenen Patienten immer zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach positivem HIV-Antikörper-Test und Bestätigungstest über diesen Befund in Kenntnis gesetzt worden sind. Bei einer nur im konkreten Einzelfall vorzunehmenden Bewertung muß nach Ansicht des Untersuchungsausschusses allerdings berücksichtigt werden, daß dies bei den dauernd behandlungsbedürftigen Hämophilie-Patienten spätestens Ende 1984 möglich und aus ärztlicher Sicht auch notwendig war.

Auf dem 2. Hämophilie-Symposium im Oktober 1984 erklärte Prof. Deinhardt in seinem Einführungsvortrag:

> „Die Zahlen, die ich hier vortrage, sind in kontrollierten Studien erarbeitet worden, so daß wir davon ausgehen müssen, daß tatsächlich zwischen 30 und 60 % (je nach Population) unserer Hämophilie-Patienten mit HTLV III/LAV infiziert sind . . .
>
> Was bleibt uns in dieser Situation zu tun übrig? Ich glaube, es ist gar keine Frage, daß wir alle Hämophilie-Patienten so schnell wie möglich auf ihren Antikörperstatus gegen HTLV III/LAV untersuchen müssen. Dies ist mit den existierenden Laboreinrichtungen in Deutschland innerhalb von Wochen möglich, solange in diese Labors die Seren der Patienten gegeben werden . . .
>
> Ich will keine Hysterie hervorrufen; ich will nur sagen, daß es uns jetzt möglich ist, eine definitive Diagnose für Infektion oder Nichtinfektion mit HTLV III/LAV zu stellen. Wir wissen, daß HTLV III/LAV eng mit AIDS assoziiert ist, daß Infektion aber nicht notwendigerweise Krankheit bedeutet. Man sollte deshalb alle Möglichkeiten wahrnehmen, um eine weitere Verbreitung dieses Virus zu verhüten." (Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 340)

Der Zeuge Schulte-Hillen hat z. B. bei seiner Vernehmung von einem Disput mit Prof. Egli berichtet, bei dem dieser ihm gegenüber darauf bestanden habe, sich als Arzt die letzte Entscheidung über den Zeitpunkt der Patienten-Aufklärung vorzubehalten.

Es gibt aufgrund der Aussagen verschiedener Betroffener hinreichende Anhaltspunkte dafür, daß Ärzte tatsächlich bei Hämophilie-Patienten Tests durchgeführt haben, ohne daß diese über den Test bzw. das Ergebnis informiert wurden: Ein ehemaliger Patient des Bonner Behandlungszentrums erklärte bei seiner Vernehmung, daß er im Oktober 1985 erst auf Nachfragen und ohne weitergehendes Informationsgespräch zusammen mit seinen Brüdern über seine Infektion informiert worden sei. Beunruhigt durch Presseveröffentlichungen über den Zusammenhang zwischen Bluter und AIDS habe man den behandelnden Arzt Dr. Brackmann gefragt, ob sie ebenfalls positiv getestet seien:

> „er sagte, daß das nicht so dramatisch sei, daß das in der Presse dramatisiert wurde, daß selbst wenn wir positiv wären, das nichts heißen würde. Das würde lediglich heißen, daß wir Antikörper hätten. Antikörper — das hat er uns fast nach dem Beispiel Mumps erklärt — seien gut. Wenn man Antikörper hat, bekommt man diese Krankheit nicht. Aber er hat uns zu diesem Zeitpunkt immer noch nicht das Ergebnis mitgeteilt. Wir haben dann darauf bestanden und mußten uns einen Moment gedulden. Dann ging so etwa fünf Minuten später die Türe auf: Ihr seid alle drei . . . positiv. Tür zu. Es fand keine Aufklärung, keine ordentliche Information statt. Wir sind daraufhin nach Hause gefahren und haben eigentlich gedacht: Gottseidank, wir haben Antikörper! Mein Bruder hat nach dieser Zeit noch ein Kind gezeugt. Das Kind ist aber, wie die Ehefrau, negativ."

Es war offenbar auch kein Einzelfall, daß die Patienten selbst bzw. deren Erziehungsberechtigte die Ärzte auffordern mußten, ihnen das Ergebnis des HIV-Tests mitzuteilen. Der ehemalige Vorsitzende der DHG, Jürgen Gabbert, gab bei seiner Vernehmung an, erst auf seine telefonische Nachfrage den Bescheid über die HIV-Infektion seines minderjährigen Kindes erhalten zu haben.

Der Untersuchungsausschuß konnte nicht in jedem einzelnen Fall nachprüfen, wann und in welcher Form (insbesondere auch im Hinblick auf das Infektionsrisiko für Partner) die Patienten über einen positiven HIV-Antikörper-Test informiert worden sind.

Es ist aber auffällig, daß in den Unterlagen zu Gerichtsverfahren von Betroffenen gegen die Bundesrepublik Deutschland, die der Untersuchungsausschuß beigezogen hat, ebenfalls drei Kläger angeben, nicht schon 1984 (als ein Test zum Screening der Hauptbetroffenengruppe zur Verfügung stand und die Hämophilen — zumindest sofern sie Patienten der Behandlungszentren waren — systematisch auf HIV-Antikörper getestet worden waren oder zumindest getestet werden konnten), sondern deutlich später über ihre Infektion informiert worden zu sein. Im ersten Fall sei die Information 1986 erfolgt, im zweiten Fall wurde als Termin der Aufklärung Ende 1986, in einem dritten Fall sogar erst Mitte 1987 angegeben.

Mit Beweisbeschluß 12-39 hat der Untersuchungsausschuß bezüglich der Aufklärungspflicht zur Minimierung des Risikos bei der Verabreichung von Blutprodukten versucht, Auskunft unter anderem darüber zu erhalten, ab wann die Krankenhäuser der alten Bundesländer einschließlich Berlin (West) ihren Patienten bei planbaren Operationen zur Eigenblutspende geraten bzw. die Eigenblutspende angeboten haben.

Die Angaben der hierzu von 898 Krankenhäusern eingegangenen Reaktionen sind sehr unterschiedlich.

36mal wurde angegeben, daß bereits Mitte der 80er Jahre, nur 17mal vorher, zur Eigenblutspende geraten wurde, 128mal zwischen 1987 und 1990.

Nachdem am 17. Dezember 1991 ein Urteil des BGH — VI ZR 40/91 — zur ärztlichen Aufklärungspflicht

vor möglicherweise gebotenen Bluttransfusionen, mit dem Leitsatz:

„Patienten sind immer dann über das Risiko einer Infektion mit Hepatitis und AIDS bei der Transfusion von Fremdblut aufzuklären, wenn es für den Arzt ernsthaft in Betracht kommt, daß bei ihnen intra- oder postoperativ eine Bluttransfusion erforderlich werden kann. Darüber hinaus sind solche Patienten auf den Weg der Eigenblutspende als Alternative zur Transfusion von fremdem Spenderblut hinzuweisen, soweit für sie diese Möglichkeit besteht."

ergangen war, ist spätestens seit dessen Veröffentlichung in der Zeitschrift „Medizin Recht" Heft 3, 1992, ein deutlicher Anstieg der Empfehlungen zur Eigenblutspende zu beobachten.

75 Krankenhäuser gaben an, ab 1991 zur Eigenblutspende geraten zu haben, 122mal wurde ab 1992, 47mal ab 1993 und 12mal ab 1994 die Eigenblutspende empfohlen bzw. zum Teil selbst durchgeführt.

Zweimal ist die Durchführung der Eigenblutspende gerade erst in Vorbereitung und zehnmal wurde die Frage sogar heute noch mit „nein" beantwortet.

27 Krankenhäuser teilten mit, daß keine Operationen durchgeführt wurden/werden und 32mal wurden keine bzw. ungenaue Angaben gemacht.

Den hieraus ableitbaren Trend bestätigten auch die zusammenfassend übermittelten Stellungnahmen der Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Schleswig-Holstein und Niedersachsen. Die Staatskanzlei Schleswig-Holstein gab an, daß ab 1986 nur vereinzelte Krankenhäuser die Eigenblutspende anboten. Bis 1993 seien es dann 50 der 83 Krankenhäuser gewesen, die ihren Patienten zur Eigenblutspende rieten. Aus Bayern wurde mitgeteilt, daß vor 1987 nur vereinzelt die Eigenblutspende empfohlen wurde, wobei 1987 und 1992 eine deutliche Steigerung zu verzeichnen war. In Baden-Württemberg sei vor 1985 ebenfalls nur selten zur Eigenblutspende geraten worden, während 16mal ab 1988 und 21mal zwischen 1989 und 1992 die Eigenblutspende erstmals empfohlen bzw. angeboten wurde. Das Sozialministerium Niedersachsens teilte mit, daß nur jedes dritte der betrachteten Krankenhäuser bereits vor dem BGH-Urteil Patienten die Eigenblutspende empfohlen habe; dementsprechend hätten die meisten Krankenhäuser (70 von 111) das Jahr 1992 als dasjenige genannt, in dem in wesentlichem Umfang erstmals zur Eigenblutspende geraten wurde.

Zuverlässige Feststellungen dazu, wann und wie die Behandlungsumstellung auf virusinaktivierte Produkte erfolgte und wann sie abgeschlossen war, konnte der Untersuchungsausschuß nicht treffen. Zwölf Hämophiliezentren gaben in Erledigung von Beweisbeschluß 12-30 an, mit der Umstellung 1983/84 begonnen zu haben. Drei Hämophiliezentren stellten die Behandlung erst 1984/85 auf virussichere Medikamente um. Zehn Behandlungszentren gaben keine Auskunft oder antworteten so unspezifisch, daß keine Rückschlüsse möglich sind. Die meisten Krankenhäuser der Länder gaben als Umstellungszeitpunkt 1985 an oder machten keine Angaben (vgl. 2.4.1).

Zur ärztlichen Dokumentation faßte der Vorstand der Bundesärztekammer am 15. Oktober 1993 einen Beschluß, der drei Tage später im „Deutschen Ärzteblatt" veröffentlicht wurde. In ihm heißt es unter anderem, daß:

„... nach jetzigem Erkenntnisstand auch bei der Verabreichung von Blutprodukten eine ordnungsgemäße ärztliche Dokumentation (§ 15 Abs. 1 der Berufsordnung der deutschen Ärzte) die Dokumentation der Chargennummern in diesem speziellen Fall umfaßt."

Am 17. Dezember 1993 beschloß der Vorstand der Bundesärztekammer, welche Präparategruppen unter diese Dokumentationspflicht fallen. Die Veröffentlichung im „Deutschen Ärzteblatt" erfolgte am 11. März 1994, Heft 10. Hierin heißt es:

„Für eine zweckentsprechende Dokumentation — sowohl patienten- wie auch produktbezogen — sind erforderlich: Name des Präparates, pharmazeutisches Unternehmen, Chargenbezeichnung sowie die personenbezogenen Daten des Empfängers, die Dosis und das Datum der Applikation.

Darüber hinaus muß diese zusätzliche Dokumentation gewährleisten, daß der Empfänger des Präparates einer inkriminierten Charge durch Rückverfolgung identifiziert werden kann. Dies bezieht sich nicht nur auf die Klärung einer möglichen Infektion, sondern schließt auch gleichartige Nebenwirkungen bei verschiedenen Patienten aus anderer Ursache ein."

Um festzustellen, ab wann Chargennummern verwendeter Blutzubereitungen in den Krankenhäusern der alten Bundesländer einschließlich Berlin (West) dokumentiert werden, wurden die Krankenhäuser mit Beweisbeschluß 12-39 aufgefordert, hierüber Auskunft zu erteilen.

86mal wurde zwischen zellhaltigen Blutzubereitungen (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Vollblut), Frischplasma und anderen Blutzubereitungen (Gerinnungspräparate wie Faktor VIII und IX, PPSB etc.) unterschieden. Die Chargendokumentation für zellhaltige Blutzubereitungen wurde in diesen Fällen „schon immer" oder seit über 10 bis 20 Jahren durchgeführt, während für die anderen Blutzubereitungen die Dokumentation der Chargennummern meistens erst seit 1993/1994 erfolgte.

43mal wurde angegeben, „schon immer" die Chargennummern für Blutzubereitungen zu dokumentieren, ohne jedoch zwischen zellhaltigen und anderen Blutzubereitungen zu differenzieren.

55mal wurde die Chargendokumentation vor 1981, 58mal zwischen 1981 und 1990 eingeführt. Neunmal wurde ab 1991, 17mal ab 1992 mit der Chargendokumentation begonnen.

Auffallend ist die deutliche Zunahme der Anzahl der Krankenhäuser, die 1993/94 mit der Dokumentation der Chargennummern begannen, was sicherlich mit den oben beschriebenen Beschlüssen der Bundesärztekammer zusammenhängt.

103mal wurde mitgeteilt, daß ab 1993 mit der Chargendokumentation für Blutzubereitungen begonnen wurde, 71mal ab 1994.

Fünf Krankenhäuser gaben an, keine Dokumentation der Chargennummern durchzuführen.

38mal wurden keine oder ungenaue Auskünfte erteilt.

Auch diese Feststellungen konnten in den zusammenfassenden Darstellungen Baden-Württembergs, Bayerns, Schleswig-Holsteins und Niedersachsen bestätigt werden.

Schleswig-Holstein teilte mit, daß in 14 Krankenhäusern bis 1992 die Chargen dokumentiert wurden. 1993/94 kamen weitere 23 Krankenhäuser hinzu. Bayern gab an, daß vor 1993 nur vereinzelt eine Chargendokumentation durchgeführt wurde. 1993 sei eine „Trendwende" zu erkennen: 34 von 106 Krankenhäuser beginnen mit der Dokumentation. 1994 seien es nochmals 22 der 106 Krankenhäuser, die die Chargendokumentation einführten. Auch in Baden-Württemberg werden vor allem seit Ende 1993/Anfang 1994 umfassende Chargendokumentationen durchgeführt. Andere Blutzubereitungen, wie zum Beispiel Erythrozytenkonzentrate oder Blutprodukte, wurden dagegen „schon immer" in den Krankenblättern dokumentiert. In Niedersachsen haben 40 % der 124 antwortenden Krankenhäuser vor 1993 die Chargennummern aller verwendeten Blutzubereitungen dokumentiert. Über die Hälfte der Krankenhäuser führen vollständige Dokumentationen, d. h. außer für Fremdbluttransfusionen auch für „übrige Blutzubereitungen", erst seit 1993 (41 von 124 Krankenhäusern) bzw. 1994 (26 von 124 Krankenhäusern) durch. In drei niedersächsischen Krankenhäusern werden derzeit noch keine Chargennummern dokumentiert.

2.6.2.3 Darlegungs- und Beweislast

Für die Haftung aus Behandlungsfehlern hat der Patient grundsätzlich die Beweislast für den Fehler und den Kausalitätsnachweis.

Beweiserleichterungen können sich nach den Grundsätzen des Anscheinsbeweises ergeben, wenn nach der Lebenserfahrung eine Schädigung typisch auf einen Behandlungsfehler hindeutet. Der Anwendungsbereich des Anscheinsbeweises ist aufgrund der individuellen Behandlungsbedingungen jedoch gering (vgl. Steffen, Neue Entwicklungslinien des BGH — Rechtsprechung zum Arzthaftungsrecht, 5. Aufl., S. 148 ff.).

Beweiserleichterungen bis hin zur Kausalitätsvermutung kommen in Betracht, wenn ein grober Behandlungsfehler festgestellt ist. In Frage kommen vor allem Verstöße gegen elementare Erkenntnisse der Medizin bzw. Fehler, die aus objektiver ärztlicher Sicht nicht mehr verständlich sind.

Für die Haftung aus Aufklärungsversäumnissen trifft die Beweislast grundsätzlich den Arzt. Er hat nachzuweisen, daß der Patient in die Behandlung eingewilligt hat und dazu hinreichend aufgeklärt worden ist. Den Arzt trifft auch die Beweislast für den zulässigen Einwand, der Patient würde sich auch bei ordnungsgemäßer Aufklärung zu der Behandlung entschlossen haben. An diesen Nachweis sind grundsätzlich strenge Anforderungen zu stellen, damit auf diesem Wege das Aufklärungsrecht des Patienten nicht unterlaufen wird. Um andererseits einem Mißbrauch des Aufklärungsrechts für Haftungszwecke vorzubeugen, trifft den Patienten die Verpflichtung, plausibel darzulegen, weshalb er aus seiner Sicht bei Kenntnis der aufklärungspflichtigen Umstände vor einem Entscheidungskonflikt gestanden hätte, ob er die ihm empfohlene Behandlung ablehnen solle. Das gilt insbesondere dann, wenn die Gründe für eine Ablehnung der Behandlung angesichts der Schwere der Erkrankung und der angewandten Methode (günstige Erfolgsprognose, verhältnismäßig geringe Belastungen) nicht ohne weiteres zutage liegen (vgl. BGH, Urteil vom 7. Februar 1984 — VI ZR 174/82 — NJW 1984, 1397, 1399; Urteil vom 26. Juni 1990 — VI ZR 289/89 — NJW 1990, 2928, 2929).

2.6.2.4 Verjährung

Für die erforderliche Kenntnis bei der deliktischen Verjährung reicht es regelmäßig nicht aus, daß dem Patienten der negative Ausgang einer ärztlichen Behandlung bekannt ist. Zur Kenntnis gehört auch das Wissen, daß sich in dem Mißlingen der ärztlichen Tätigkeit das Behandlungs- und nicht das Krankheitsrisiko verwirklicht hat. Der Patient muß mithin aus seiner Sicht als medizinischer Laie erkennen, daß der aufgetretene Schaden auf einem fehlerhaften Verhalten auf der Behandlungsseite beruht (BGH, Urteil vom 23. April 1991 — VI ZR 161/90 — VersR 1991, 815, 816). Bei Aufklärungspflichtverletzungen muß der Patient die Tatsachen kennen, aus denen sich der Aufklärungsfehler ergibt (vgl. BGH, Urteil vom 4. November 1975 — VI ZR 226/73 — NJW 1976, 363, 365).

2.6.2.5 Ergebnis

Ebenso wie bei den Unternehmen und Blutspendediensten (2.6.1.3) konnte der Untersuchungsausschuß auch bei den Ärzten und Krankenhäusern keine Einzelfallüberprüfung durchführen. Gleichwohl haben die Untersuchungen des Untersuchungsausschusses Hinweise für mögliche deliktische Verantwortlichkeiten von Ärzten und Krankenhäusern ergeben.

Hinsichtlich der Behandlung der Patienten konnte der Untersuchungsausschuß nicht nachvollziehen, warum von seiten der Ärzte — mit Ausnahme einiger Einzelfälle — die Gefahr der Posttransfusionshepatitis trotz der hierdurch verursachten hohen Zahl von Todesfällen bei Hämophilen (1978 bis 1983: 15 %) so lange toleriert wurde. Die Bundesregierung vertritt in der Antwort vom 8. Juli 1994 auf die Anfrage der SPD-Fraktion zu Hepatitis C (BT-Drucksache 12/7609) die Auffassung, daß aus heutiger Sicht bei ausschließlicher Anwendung virusinaktivierter Gerinnungspräparate (Faktor VIII, Faktor IX, PPSB u. a.)

ein erheblicher Teil der Empfänger dieser Produkte von der damals als Hepatitis Non A/Non B bezeichneten und rückblickend in 90 % der Fälle als Hepatitis C identifizierten Virusinfektion verschont geblieben wäre.

Bezüglich AIDS mußte der Untersuchungsausschuß feststellen, daß viele Ärzte auf den zunehmenden Erkenntnisstand über die Krankheit nicht durch entsprechende präventive bzw. therapeutische Maßnahmen zum Schutze der Patienten reagierten. Häufig war Patienten aufgrund mangelnder ärztlicher Aufklärung eine umfassende Risiko-Nutzen-Abwägung nicht möglich bezüglich der Frage, ob von einem nicht virusinaktivierten Konzentrat auf ein inaktiviertes Präparat umgestellt werden sollte. Teilweise wurde durch verharmlosende Veröffentlichungen die Gefahr von Sekundärinfektionen heruntergespielt; insoweit wird auf die Veröffentlichung „Furcht vor AIDS-Infektion" der Bluter-Experten (s. o. 2.6.2.2) im Magazin „Der Spiegel" vom 24. Dezember 1984 verwiesen.

Nach Auffassung des Untersuchungsausschusses tragen die großen Hämophiliezentren eine besondere Verantwortung, weil sie zum einen aufgrund des internationalen Austausches von Informationen über besondere Erkenntnisse verfügten und zum anderen, weil sie für den Therapiestandard und nicht zuletzt auch für das Angebot der Firmen aufgrund ihrer Nachfragekapazität richtungsweisend waren.

2.6.3 Behörden (BMG, BGA)

2.6.3.1 Die Verantwortung des BGA: Rechtspflicht zur Risikoabwehr/Haftung aus Art. 34 GG i. V. m. § 839 BGB

2.6.3.1.1 Grundsätzliches zur Staatshaftung

Es geht hier um die Haftung des Staates für Amtspflichtverletzungen von Amtswaltern, nicht um die Eigenhaftung des Beamten gemäß § 839 BGB. Dadurch, daß die Staatshaftung allerdings — entsprechend der historischen Entwicklung — nicht nach eigenen Maßstäben begründet wird, sondern die nach § 839 BGB bestehende (zivilrechtliche) Haftung des Beamten auf sich überleitet, gelten für sie grundsätzlich auch alle Haftungsvoraussetzungen des § 839 BGB, selbst wenn diese sich von ihrem Sinn und Zweck her nur im Hinblick auf die deliktische Außenhaftung des Beamten rechtfertigen lassen. Die Rechtsprechung hat versucht, dieses Dilemma durch eine extensive Auslegung haftungsbegründender und eine restriktive Auslegung haftungsbeschränkender Merkmale abzuschwächen (vgl. Jauernig-Teichmann, § 839 BGB, I.3.). Doch sind gerade dadurch weitere Unsicherheiten und Unstimmigkeiten entstanden, die die Anwendbarkeit der Normen nicht unbedingt erleichtern. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Frage des Verweisungsprivilegs, mit anderen Worten der Subsidiarität der Staatshaftung. Auf dieses Problem wird an gegebener Stelle (vgl. unten 2.6.3.1.7) zurückzukommen sein.

Unabhängig von diesen Schwierigkeiten aber steht fest, daß eine Haftung des Staates aus Art. 34 GG i. V. m. § 839 BGB für die im Zusammenhang mit Virusinfektionen durch Blut und Blutprodukte entstandenen Schäden grundsätzlich in Betracht kommt. Dies belegen auch die nachfolgend zitierten Ausführungen des Arzneimittelrechtlers, Prof. Dr. Erwin Deutsch, in seinem Werk „Arztrecht und Arzneimittelrecht", 2. Aufl., 1991, S. 395 f.:

„... Es ist eine öffentlich-rechtliche Pflicht des Staates, das Arzneimittelwesen zu regulieren. Verletzt er in diesem Bereich durch seine Beamten eine Amtspflicht, so ist grundsätzlich der Staat zum Schadensersatz verpflichtet, Art. 34 GG, § 839 BGB. Allerdings muß die Amtspflichtverletzung schuldhaft erfolgt sein. Der hier anzulegende Sorgfaltsmaßstab ist ein objektiver: Es wird die von einem kompetenten Beamten an dieser Stelle erbrachte Sorgfalt erwartet. Das BGA wird bei der Zulassung eines Arzneimittels als Träger öffentlicher Gewalt tätig, der Pflichten des öffentlichen Rechts zu erfüllen hat. Ähnlich steht es bei den anderen durch Verwaltungsakt zu erfüllenden Maßnahmen. Diese Amtspflichten bestehen ... gegenüber der Allgemeinheit und deren einzelnen Mitgliedern, also etwa potentiellen Patienten als Benutzern von Medikamenten ... Wird ein Medikament zugelassen, das bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen ..., so haftet bei Verschulden des Beamten die Bundesrepublik auf Schadensersatz."

Voraussetzung der Haftung ist somit, daß das BGA schuldhaft Amtspflichten mit drittschützendem Charakter (und zwar gerade gegenüber den Geschädigten) verletzt hat.

2.6.3.1.2 Amtspflichtverletzung

Bei der Tätigkeit des BGA handelt es sich in erster Linie um die staatliche Überwachung privatwirtschaftlicher Tätigkeit auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes und darauf basierender sonstiger Rechts- und Verwaltungsvorschriften. Diese Tätigkeit ist hoheitliche Tätigkeit in Ausübung eines öffentlichen Amtes und umfaßt sowohl den Zulassungs- als auch den Nachmarktkontrollbereich nach dem AMG (vgl. Hart, Gutachten D III 1, m. w. N.).

Für Pflichtverletzungen, die BGA-Bedienstete in diesem Bereich in Ausübung ihnen übertragener Tätigkeiten begehen, kommt eine Staatshaftung in Betracht, unabhängig davon, ob es sich bei den Bediensteten um Beamte im staatsrechtlichen Sinne oder aber Angestellte oder Arbeiter handelt.

Als für die Arzneimittelsicherheit zuständige Behörde hat das BGA sowohl im Rahmen des Zulassungsrechts als auch im Rahmen der Überwachung des Verkehrs bereits zugelassener Arzneimittel (sog. Nachmarktkontrolle) bestehende Gefahren abzuwehren und im Falle eines Gefahrverdachts risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen.

Von den ihm hierfür zur Verfügung stehenden möglichen Maßnahmen kamen zur Risikoabwehr der Virusinfizierungsmöglichkeit durch Blut und Blutprodukte lediglich der Widerruf von Zulassungen, Zulassungseinschränkungen, Auflagenanordnungen und öffentliche Warnungen oder Empfehlungen in Betracht (vgl. Hart, Gutachten C II 1a), wobei allerdings öffentliche Warnungen nicht eine risikoabwehrende Anordnung hätten ersetzen, sondern allenfalls ergänzen können. Dies zum einen deshalb, weil die Kompetenz des BGA zur öffentlichen Warnung lediglich eine Annexkompetenz ist, zum anderen aber auch, weil eine öffentliche Warnung allein nicht geeignet gewesen wäre, mit ausreichender Sicherheit und in knapper Zeit die erforderlichen Verhaltensänderungen herbeizuführen, so daß sie unter dem Aspekt der Erforderlichkeit keine der anderen Anordnungen vollständig hätte ersetzen können.

Im folgenden soll festgestellt werden, welche Maßnahmen das BGA zu welchem Zeitpunkt im Hinblick auf Faktor VIII-Präparate sowie auf Faktor IX- und PPSB-Präparate hätte treffen müssen, um seiner Pflicht zur Risikoabwehr hinreichend nachzukommen.

2.6.3.1.2.1 Risikoabwehrpflichten im Hinblick auf Faktor VIII-Präparate

— hinsichtlich Hepatitis

Unter 2.5.2 ist festgestellt worden, daß die Risiko-Nutzen-Abwägung für Faktor VIII-Präparate für die Fälle leichter Hämophilie A angesichts des erheblichen Risikos einer Hepatitis-Infektion und des Bestehens einer echten Behandlungsalternative mit deutlich geringerem Risiko (in Form einer Behandlung mit Kryopräzipitaten) zumindest ab Beginn des Untersuchungszeitraums, also dem 1. Oktober 1980, negativ ausfällt, so daß zumindest ab diesem Zeitpunkt nicht inaktivierte Faktor VIII-Hochkonzentrate zur Behandlung der leichten Hämophilie A nicht mehr hätten angewendet werden dürfen.

Für die Fälle der schweren und mittelschweren Hämophilie A ergab sich bei der Risiko-Nutzen-Abwägung folgende Situation: Mit Zulassung des ersten hitzeinaktivierten Faktor VIII-Präparates (der Behringwerke AG) kam 1981 ein deutlich risikoärmeres Produkt mit gleich hohem Nutzen auf den Markt. Dieses Präparat war jedoch in seiner Herstellung noch nicht ausreichend erprobt, um aufgrund seiner Virussicherheit generell empfohlen werden zu können. HIV- und Hepatitis C-Antikörpertests standen noch nicht zur Verfügung. Spätestens nach Vorliegen weiterer Erkenntnisse (siehe Schnellinformation im Bundesgesundheitsblatt Nr. 25 vom Dezember 1982, die erste Veröffentlichung eines Verdachtsfalls von AIDS nach Bluttransfusion bei einem Kind in MMWR im Dezember 1982 und die Empfehlung der US-amerikanischen National Hemophilia Foundation vom Januar 1983, Benutzer von Blutgerinnungsfaktor-Konzentraten sollten ernsthaft erwägen, auf hitzebehandelte Produkte umzusteigen, sowie der Erfahrungsbericht der Behringwerke AG an das BGA vom März 1983) ergab sich jedoch Anfang 1983 eine Änderung der Risiko-Nutzen-Abwägung dahin, daß nach Ablauf einer Übergangszeit Faktor VIII-Hochkonzentrate ohne Virusinaktivierung für alle Indikationen als bedenkliche Arzneimittel im Sinne des § 5 AMG gelten mußten.

Da das BGA bereits bei Vorliegen eines begründeten Verdachts zur Risikoabwehr verpflichtet ist (vgl. §§ 30 Abs. 1, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG), müssen seine Bediensteten in aller Regel Maßnahmen ergreifen, bevor endgültig festgestellt ist, daß ein Arzneimittel unvertretbare schädliche Wirkungen hat, bzw. bevor auch nur ein „nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse" begründeter Verdacht, auf den das gesetzliche Verkehrsverbot des § 5 Abs. 2 AMG abstellt, besteht. Die Eingriffsschwelle liegt insoweit niedriger als beim gesetzlichen Verkehrsverbot des § 5 Abs. 2 AMG und der Zeitpunkt, zu dem das BGA Maßnahmen hätte anordnen müssen, damit eher vor den oben genannten Zeitpunkten. Spätestens zu diesen Zeitpunkten aber, in denen die Produkte zunächst im Hinblick auf die leichte Hämophilie A und dann auch im Hinblick auf die schwere und mittelschwere Hämophilie A ihre Verkehrsfähigkeit verloren, hätte das BGA tätig werden müssen mit dem Ziel, die nicht inaktivierten Faktor VIII-Präparate aus dem Verkehr zu nehmen. Hierfür hätten ihm als Mittel: Widerruf der Zulassung, Ruhen der Zulassung und Anordnung einer Auflage zur Inaktivierung zur Verfügung gestanden.

Bezüglich der rechtlichen Grundlagen für die beiden erstgenannten Mittel wird auf die Ausführungen oben zu 2.5.2.2 verwiesen.

Die Anordnung einer Auflage zur Inaktivierung hätte auf der Grundlage der §§ 28 Abs. 1, 30 Abs. 1, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 Abs. 1 2. Alt. VwVfG erfolgen können. Dem steht auch der Beschluß des OVG Berlin vom 24. Juli 1990 (Az.: OVG 5 S 40.90) nicht entgegen, da dieser sich lediglich gegen die „Festschreibung" eines bestimmten Herstellungsverfahrens wendet, nicht aber gegen die generelle Anordnung, ein Präparat einem Inaktivierungsverfahren zu unterziehen und dabei z. B. einen bestimmten Abreicherungsgrad zu erzielen. Eine solche Anordnung könnte vielmehr sicherstellen, daß das fragliche Präparat (weiterhin) die Zulassungsvoraussetzungen erfüllt und damit verkehrsfähig bleibt, wohingegen es ohne Inaktivierung wegen der negativen Risiko-Nutzen-Bilanz ganz vom Markt genommen werden müßte.

Insbesondere die Ruhensanordnung, aber wohl auch die Anordnung einer Auflage zur Inaktivierung wären gleichermaßen geeignete und erforderliche wie verhältnismäßige Mittel gewesen, um einen Ausschluß bzw. eine Minimierung der Gefährdung der Patienten zu erreichen (vgl. Hart, Gutachten C II 1 b dd).

Tatsächlich hat das BGA im Zusammenhang mit der Zulassung des mindestens Hepatitis B-, auf-

grund der klinischen Testergebnisse aber sehr wahrscheinlich insgesamt hepatitissicheren Behring-Präparates keinerlei Maßnahmen ergriffen und lediglich die Behringwerke AG um einen zwei Jahre nach Zulassung anzufertigenden Erfahrungsbericht gebeten. Weder wurde ein Stufenplanverfahren eingeleitet, um eine Bestandsaufnahme der bis dahin bekannten, infektiösen Nebenwirkungen von Faktor VIII-Konzentraten vorzunehmen, noch wurde den übrigen pharmazeutischen Unternehmern unter Setzung einer angemessenen Frist zur Auflage gemacht, ihre Präparate dem neuesten wissenschaftlichen Stand anzupassen und einem Inaktivierungsverfahren zu unterziehen. Dies geschah nicht einmal zu dem Zeitpunkt, als nach der zweijährigen klinischen Erprobung der Bericht vorgelegt wurde und ein eindeutig positives Ergebnis auswies (vgl. oben zu 2.2.2.2). Vielmehr wurden noch bis 1985 vom BGA einzelne nicht inaktivierte Produkte zugelassen.

Das Fehlen jeglicher Reaktionen seitens des Bundesgesundheitsamtes auf die Gefahr der Hepatitisinfektionen muß als Versäumnis und folglich als Amtspflichtverletzung gewertet werden.

— hinsichtlich AIDS

Unter 2.2.3.2.2 ist festgestellt worden, daß spätestens im Dezember 1982 der substantiierte Verdacht bestand, daß AIDS eine Infektionskrankheit ist, und daß spätestens im März 1983 der Verdacht begründet war, daß der vermutliche AIDS-Erreger durch Blut und Blutprodukte übertragen wird. Damit war die Gefahr erkennbar, daß Faktor VIII-Präparate neben der Hepatitis eine weitere Virusinfektion mit wahrscheinlich letalem Ausgang übertragen.

Unter diesen Umständen war die Behandlung der leichten Hämophilie A mit Faktor VIII-Präparaten aus den bereits genannten Gründen im Hinblick auf AIDS erst recht nicht vertretbar.

Das gleiche gilt für die Behandlung der schweren und mittelschweren Hämophilie A, da zum genannten Zeitpunkt Behandlungsalternativen (insbesondere in Form der Gabe inaktivierter Präparate) zur Verfügung standen und eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür sprach, daß die hepatitissicheren Produkte eine mindestens erheblich gesteigerte Sicherheit auch gegenüber dem vermuteten AIDS-Erreger aufweisen.

Spätestens Anfang 1983 hätte das BGA im Hinblick auf AIDS mit abgestuften Schutzmaßnahmen (beginnend mit Auflagen für entsprechende Warnhinweise in den Packungsbeilagen) beginnen müssen. Dabei hätten ihm mit wachsendem Erkenntnisstand neben den schon im Zusammenhang mit dem Hepatitis-Risiko angesprochenen Maßnahmen weitere Mittel zur Verfügung gestanden. So hätte es insbesondere die Durchführung des Hepatitis B-Core-Tests bei Spendern verbindlich machen, aber auch eine Chargenprüfung (mit Einzelchargenfreigabe) und eine Verringerung der Poolgröße vorschreiben sowie die Mischung von Plasmen aus unterschiedlichen Herkunftsländern oder den Import von Plasma aus bestimmten Ländern überhaupt verbieten können. Dabei hatte das BGA allenfalls ein Auswahlermessen, keinesfalls aber ein Entschließungsermessen. Es kann zwar unter mehreren grundsätzlich zur Verfügung stehenden, gleichermaßen geeigneten Mitteln wählen, nicht aber frei darüber entscheiden, ob es überhaupt eingreifen will. Vielmehr ist es insbesondere dort, wo eine große Gefahr für das Leben und die Gesundheit einer unbestimmten Zahl von Menschen gegeben ist, dazu verpflichtet, wirksame Maßnahmen zu ergreifen (vgl. Hart, Gutachten C II 1 b kk).

Diesem Erfordernis ist das BGA nicht gerecht geworden.

Zwar hat es per Schreiben vom 26. September 1983 für den 14. November 1983 eine Stufenplansitzung der Gefahrenstufe II einberufen und in diesem Zusammenhang auch alle oben genannten Maßnahmen erörtert. Wie unter 2.4.2.4.3 nachzulesen, hat es in den das Stufenplanverfahren zunächst einmal abschließenden Bescheid vom 8. Juni 1984 jedoch nur einen Teil dieser Maßnahmen aufgenommen und auf die Anordnung einer Auflage zur Virusinaktivierung verzichtet. Zudem hat es keine Veranlassung gesehen, den Bescheid für sofort vollziehbar zu erklären, und stattdessen die Maßnahmen erst mit Wirkung vom 1. September 1984 (Teil A) bzw. 1. Januar 1985 (Teil B) angeordnet. Der auf die eingegangenen Widersprüche hin erlassene Widerspruchsbescheid vom 12. Dezember 1984 ist zwar mit einer Anordnung des Sofortvollzugs versehen. Er verzichtet jedoch auf eine Reihe der im Ursprungsbescheid vorgesehenen Maßnahmen und hält nur eingeschränkt am Erfordernis des Anti-HBc-Tests fest, indem er diesen unter den Vorbehalt der Nichtverfügbarkeit eines spezifischen LAV/HTLV III-Antikörpertests stellt. Als sich abzeichnete, daß ab Oktober 1985 ein solcher spezifischer Test verfügbar sein würde, verlängerte das BGA die Frist für die ansonsten obligatorische Laboruntersuchung auf Anti-HBc nochmals bis zum 1. Oktober 1985.

Somit hat das BGA weder alle im Sinne der Erforderlichkeit eines Handelns mit der größtmöglichen Wirksamkeitsgewähr oder zumindest -prognose von ihm zu erwartenden Maßnahmen ergriffen noch hinsichtlich der zeitlichen Dimension den hohen Gefahren für das Leben und die Gesundheit einer unbestimmten Zahl von Menschen Rechnung getragen. Vielmehr handelte es nicht rechtzeitig und setzte zunächst vorgesehene Maßnahmen nicht um. Dabei verfügte das BGA, wie die Aktendurchsicht ergab, über das notwendige Wissen und hatte in der Vorbereitung des Bescheides amtsintern die erforderlichen Maßnahmen aufgrund seiner Erkenntnisse diskutiert.

Auch hier liegt eine Amtspflichtverletzung durch das BGA vor.

2.6.3.1.2.2 Risikoabwehrpflichten im Hinblick auf Faktor IX-Präparate und PPSB

— hinsichtlich Hepatitis

Unter 2.5.3 ist festgestellt worden, daß die Risiko-Nutzen-Abwägung für PPSB und Faktor IX-Präparate, wiederum angesichts des erheblichen Risikos einer Hepatitis-Infektion mit chronischem Verlauf bzw. tödlichem Ausgang, für alle Indikationen spätestens ab Beginn des Untersuchungszeitraums am 1. Oktober 1980 negativ ausfallen mußte, da seit 1976 mit „PPSB hepatitissicher" der Firma Biotest ein therapeutisch wirksames, aber mit deutlich geringeren Risiken als PPSB/Faktor IX und frisch gefrorenes Plasma behaftetes Produkt zur Verfügung stand.

Allenfalls noch für eine kurze Übergangszeit hätte das BGA unter dem Aspekt der Vermeidung von Versorgungslücken und der Gewinnung weiterer Erfahrungen mit dem inaktivierten Präparat die Verwendung von nicht inaktivierten PPSB/ Faktor IX-Präparaten billigen dürfen.

Es hat aber keinerlei Maßnahmen ergriffen, i. e. auch hier weder ein Stufenplanverfahren eingeleitet noch die Inaktivierung allgemein vorgeschrieben, und damit wie auch im Bereich der Faktor VIII-Konzentrate seine Amtspflichten verletzt.

— hinsichtlich AIDS

Wie schon bei den Faktor VIII-Konzentraten ausgeführt, gilt auch im Hinblick auf die Faktor IX-Präparate und PPSB, daß das BGA angesichts der erkennbar hinzukommenden, noch größeren Gefährdung durch ein neues Virus spätestens Anfang 1983 „erst recht" hätte handeln müssen.

Es hat aber, als es das Stufenplanverfahren für Faktor VIII-Konzentrate einleitete, den Komplex PPSB/Faktor IX-Präparate ausgespart und im Hinblick auf diese Produkte keinerlei Maßnahmen ergriffen. Nicht einmal, als die Immuno GmbH unter Bezugnahme auf ihre Einladung zur Sondersitzung im Rahmen des Stufenplanverfahrens für Faktor VIII-Präparate den Hinweis gibt, daß das angenommene neue Risiko AIDS auch für andere aus Blut hergestellte Arzneimittel und nicht nur für die mit Faktor VIII-Gehalt zutrifft, hat es das BGA für nötig befunden, das eingeleitete Stufenplanverfahren zu erweitern oder neue Stufenplanverfahren für andere aus Blut und Plasma hergestellte Humanarzneimittel einzuleiten.

Erst im Dezember 1986, im Zusammenhang mit dem sog. Mutlangen-Fall, leitete das BGA ein Stufenplanverfahren der Gefahrenstufe II wegen Verdachts der Übertragung von HIV durch ein PPSB-Präparat ein. Der Untersuchungsausschuß konnte aus den ihm vorliegenden Unterlagen nicht ersehen, daß dieses Verfahren ordnungsgemäß durchgeführt und formal abgeschlossen wurde. Nach Aussage des Zeugen Prof. Hildebrandt, dem Leiter des Arzneimittelinstituts, sei dies am 28. Juli 1987 geschehen. Dagegen stehen die vom Untersuchungsausschuß zum Mutlangen-Fall gehörten Zeugen: Der Apotheker der Krankenhausapotheke Mutlangen, Hans Hermann Alt, und der an dem Kreis-Krankenhaus Schwäbisch-Gmünd in Mutlangen tätige Chefarzt Dr. Martin Redenbacher haben ebenso wie der an der Universitätsklinik in Frankfurt a. M. (Zentrum der Inneren Medizin-Station Infektiologie) tätige Dr. Schlomo Staszewski bekundet, nach Einleitung des Stufenplanverfahrens durch das BGA im Dezember 1986 nichts weiter in dieser Sache gehört zu haben. Nach der Aussage der bei der Behringwerke AG beschäftigten und damals für ihren Arbeitgeber mit dem Fall betrauten Ärztin Dr. Ute Quast hat auch die Behringwerke AG keinerlei abschließende Antwort erhalten (s. o. 2.4.2.6.2).

Konsequenzen wurden, soweit dem Untersuchungsausschuß ersichtlich, aus dem Vorfall nicht gezogen.

Ebenfalls ohne greifbare Konsequenzen blieben zwei weitere Stufenplanverfahren zum HIV-Infektionsrisiko bei Blutgerinnungspräparaten und Humanproteinen in den Jahren 1987 und 1988.

Ein im Januar 1988 eingeleitetes Stufenplanverfahren für Blutgerinnungsfaktor I- bis XIII-haltige Humanarzneimittel außer Faktor VIII wurde im Dezember 1988 mit einem für sofort vollziehbar erklärten Bescheid abgeschlossen. Angesichts des Umstands, daß dieses Verfahren und seine Konsequenzen viel zu spät kamen, erübrigt sich ein weiteres Eingehen auf die Frage, ob die in dem Bescheid angeordneten Maßnahmen eine geeignete und ausreichende Reaktion auf die bestehende Gefahrenlage darstellten.

Das eigentliche Versäumnis des BGA liegt im Bereich PPSB/Faktor IX-Präparate darin, trotz umfassender Erkenntnisse nicht schon 1983 gehandelt und so durch Unterlassen von Schutzmaßnahmen im Bereich PPSB/Faktor IX schwerwiegend seine Amtspflichten verletzt zu haben.

Der Umstand, daß nach der Konzeption des AMG primär die Hersteller dafür verantwortlich sind, daß keine bedenklichen Arzneimittel auf den Markt und zur Anwendung am Patienten gelangen, ändert nichts daran, daß in allen vorstehend untersuchten Konstellationen das BGA seinerseits Amtspflichten verletzt hat. Gerade auch im Hinblick darauf, daß es in der Vergangenheit immer wieder Fälle gegeben hat, in denen pharmazeutische Unternehmer ihren Pflichten nicht nachgekommen sind, darf das BGA sich nicht auf gesetzestreues Verhalten der primär Verantwortlichen verlassen. Vielmehr soll es dieses gerade überwachen und kontrollieren sowie seinerseits beobachten, ob sich im nachhinein Gründe herausstellen, die die Zulassung eines Arzneimittels in Frage stellen, damit es im Interesse des Patientenschutzes und der Öffentlichkeit im Falle einer Gefährdung selbst möglichst früh risikoausschließende bzw. -minimierende Maßnahmen ergreifen kann.

2.6.3.1.3 Drittschützender Charakter der Amtspflichten

Die Frage des für die Staatshaftung vorausgesetzten Drittbezugs von Amtspflichten der Gesundheitsbehörden, insbesondere des BGA als Bundesoberbehörde, ist weder im AMG selbst geregelt noch durch die Rechtsprechung der Zivilgerichte geklärt. Insoweit ist für ihre Beantwortung auf die Grundsätze zurückzugreifen, die die Rechtsprechung zu dieser Problematik allgemein entwickelt hat. Dabei ist es wichtig, sich den Sinn und Zweck des Tatbestandsmerkmals des Drittschutzcharakters vor Augen zu halten, der vor allem darin besteht, den persönlichen und gegenständlichen Schutzbereich der Amtshaftung zu definieren und einzugrenzen.

Grundsätzlich ist ein Drittbezug bei Amtspflichten gegeben, wenn diese nicht ausschließlich im Interesse der Allgemeinheit bestehen, sondern (zumindest auch) dem Schutz der Interessen des (geschädigten) einzelnen dienen. Dabei setzt der Drittbezug nicht zwingend voraus, daß der Kreis der geschützten Personen von vornherein bestimmt ist. Geht es um objektbezogene Behördenentscheidungen — wie im Falle der Zulassungs- und Nachmarktkontrolle durch das BGA (vgl. Hart, Gutachten D III 2 a) — kann die fehlende ex ante-Individualisierbarkeit der potentiell Betroffenen durch eine Eingrenzung auf der Basis des Zweckes der Amtspflicht ersetzt werden. Geschützt sind demnach alle, denen durch die Behördenentscheidung Gefahren für eigene Rechtsgüter, wie Leben, Gesundheit, Eigentum, etc. drohen.

Die besondere Problematik liegt im Falle der Verletzung von Überwachungs- und Aufsichtspflichten darin, daß typischerweise nicht die Behörde selbst den Dritten verletzt, sondern daß dies durch einen „privaten anderen" geschieht, dessen Aktivitäten die Behörde zu überwachen hat. Inwieweit in einem solchen Fall der Drittbezug der Amtspflicht bejaht werden kann, ist umstritten. Einigkeit besteht jedoch darüber, daß dies nicht generell entschieden werden kann, sondern eine Einzelfallbetrachtung erfordert, die zur Bestimmung des drittschützenden Charakters der Amtspflicht und zur Ermittlung seiner Reichweite auf Sinn und Zweck der die Amtspflicht begründenden Norm abstellt.

Im konkreten Zusammenhang bedeutet dies, daß der drittschützende Charakter der vom BGA verletzten Amtspflichten auf der Grundlage des AMG zu bestimmen ist. Sinn und Zweck des AMG erschließen sich primär aus der Gesetzgebungsgeschichte. Diese wiederum belegt eindeutig, daß die Neuregelung des Arzneimittelrechts 1976 in erster Linie den Schutz der Gesundheit der Patienten/Verbraucher bei der Anwendung von Arzneimitteln zum Ziel hatte. Dies haben sowohl Franziska Knothe in ihrer von Prof. Deutsch betreuten Dissertation zur „Staatshaftung bei der Zulassung von Arzneimitteln" (erschienen im Verlag Peter Lang GmbH, Frankfurt a.M. 1990; vgl. dort insbesondere S. 102 ff.), dem einzigen monographischen Werk, das zu dieser Problematik verfügbar ist, als auch Prof. Hart in seinem für den Untersuchungsausschuß erstellten Gutachten (vgl. dort D III 2 c AA) überzeugend herausgearbeitet. Durch die doppelte Kontrolle von Arzneimitteln (präventive Überprüfung im materiellen Zulassungsverfahren und reaktive Überwachung im Nachmarktkontrollverfahren) sollte eine weitgehende Verminderung der Zahl und Schwere von Arzneimittelschäden herbeigeführt sowie den Opfern für dennoch eintretende Schäden wenigstens ein Entschädigungsanspruch verschafft werden, und zwar auch dann, „wenn ein schuldhaftes Verhalten weder im Verantwortungsbereich des Herstellers noch in demjenigen der Zulassungsbehörde nachweisbar ist." (Bericht des Gesundheitsausschusses vom 28. April 1976, BT-Drucksache 7/5091, S. 9). In dieser Formulierung zeigt sich, daß der Gesetzgeber selbst von einer Amtshaftung bei schuldhaften Pflichtverletzungen der Zulassungsbehörde und damit vom drittschützenden Charakter der Kontrollpflichten ausgegangen ist. Das AMG bezweckt Sicherung der Versorgung und Gewährleistung der Sicherheit sowohl im Interesse der Allgemeinheit als auch des einzelnen Arzneimittelverbrauchers. Soweit seine Einzelnormen Verhaltenspflichten des BGA im Bereich derjenigen Aufgaben und Eingriffsbefugnisse statuieren, die einzelne Arzneimittel im Interesse der Arzneimittelsicherheit betreffen, geschieht die Überwachung auch im Interesse der Arzneimittelverbraucher. In diesem Rahmen haben die entsprechenden Normen des AMG nicht mehr nur eine (allgemeine) Marktordnungsfunktion, sondern dienen auch dem Zweck, den einzelnen Patienten bei der Behandlung seiner Krankheit vor unerwünschten Nebenwirkungen zu schützen.

Allerdings kann dem AMG nicht generell drittschützender Charakter zugesprochen werden. Dieser kommt vielmehr nur denjenigen seiner Einzelnormen zu, die konkret dazu dienen, „durch Arzneimittel drohende Körper- und Gesundheitsschäden von Patienten fernzuhalten" (Knothe, a. a. O., S. 105). Dies führt dazu, daß zwischen eher den formalen Ablauf des Zulassungsverfahrens regelnden Vorschriften und solchen Vorschriften, die der Abwehr konkreter Gesundheitsgefahren dienen, zu differenzieren ist: „Soweit aber der Zweck einer Amtshandlung nur in der Gewährleistung einer ordentlichen Amtsführung besteht, handelt es sich selbst dann nicht um eine einem Dritten gegenüber obliegende Amtspflicht, wenn durch die Beachtung oder Nichtbeachtung dieser Amtspflicht reflexweise auch Interessen Dritter berührt werden. Soweit hingegen durch eine Amtspflichtverletzung absolute Rechtsgüter im Sinne des § 823 Abs. 1 BGB beeinträchtigt werden, läßt sich für die Drittbezogenheit im Sinne des § 839 BGB anführen, daß der Beamte damit nicht weitergehend haftet, als er für eine entsprechende Rechtsgutverletzung auch als Nichtbeamter hätte haften müssen." (Knothe, a. a. O., S. 106).

„Für die Annahme eines drittschützenden Charakters zumindest einiger Amtspflichten und damit die grundsätzliche Anerkennung der Staatshaftung bei der Zulassung von Arzneimitteln spricht auch die Überlegung, daß der Staat sich im AMG die Zulassung eines jeden Arzneimittels vorbehält und damit auch eine faktische, durch die Monopolstellung bei der Zulassung noch besonders unterstrichene Verantwortung übernimmt. Indem sich der Staat die Ge-

staltung des Prüfungs- und Zulassungsverfahrens, die Benennung der materiellen Zulassungskriterien und Qualitätsmerkmale sowie die letztverantwortliche Zulassungsentscheidung vorbehält, entlastet er zwar nicht den weiterhin verantwortlichen Arzneimittelhersteller, übernimmt jedoch die Funktion der Gefahrenabwehr auf einem Gebiet, auf dem der einzelne Bürger wegen der besonderen Komplexität und Schwierigkeit der Beurteilung überfordert wäre, wenn ihm der Schutz seiner Gesundheit und seines Lebens ohne Unterstützung selbst überlassen bliebe. Je stärker der Staat aber bestimmte Schutzfunktionen zum Vorteil aller Bürger übernimmt, desto stärker wird auch die staatliche Verantwortung hinsichtlich der pflichtgemäßen Wahrnehmung dieser übernommenen Aufgaben." (Knothe, a. a. O., S. 109).

Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich, daß zumindest diejenigen Amtspflichten des BGA im Bereich der Zulassung und Nachmarktkontrolle von Arzneimitteln drittschützende Wirkung haben, die (auch) der Vermeidung von Körper- und Gesundheitsschäden der Patienten dienen. Dieses Ergebnis wird auch durch die Rechtsprechung des BGH bestätigt, der seine generelle Zurückhaltung bei der Anerkennung drittbezogener Amtspflichten im Bereich der Kontrolle und Überwachung des Verhaltens privater Dritter eher aufzugeben bereit ist, wenn es sich um Schädigungen von Leben, Gesundheit, Körper oder anderen absoluten Rechtsgütern handelt.

Konkret bedeutet dieses, daß sowohl die Vorschriften über den Widerruf der Zulassung gemäß §§ 30 Abs. 1 S. 1, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG (nebst Ruhensanordnung und Indikationsbeschränkung als im Vergleich zum Widerruf weniger einschneidenden Maßnahmen) als auch die nachträglichen Anordnungen gemäß §§ 28 Abs. 1, 30 Abs. 1, 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 Abs. 1 VwVfG und die Anordnung des Sofortvollzuges gemäß § 80 Abs. 2 Nr. 4 VwGO drittschützenden Charakter haben. Alle genannten Normen dienen der Risikoabwehr und verpflichten das BGA, beim Vorliegen ihrer tatbestandlichen Voraussetzungen zum Schutze der bedrohten Individual-(Gesundheits-)interessen zu handeln.

Das gleiche gilt hinsichtlich der Befugnis und ggf. Verpflichtung des BGA, durch Auflagen hinsichtlich Warn- und Nebenwirkungshinweisen in den Packungsbeilagen auf die Risiken von Virusinfektionen aufmerksam zu machen. Auch hier handelt es sich um eine drittbezogene Pflicht.

2.6.3.1.4 Geschützter Personenkreis und geschützte Rechtsgüter

Geschützt sind alle durch die (pflichtwidrig unterlassenen) Maßnahmen des BGA nachteilig betroffenen Personen, also alle, die durch die Anwendung des bedenklichen Arzneimittels geschädigt worden sind (vgl. Hart, Gutachten D III 2 a. E., IV 3 a). Da es sich bei den virusverseuchten Blutprodukten um Arzneimittel handelt, bei denen das Risiko nicht nur in der Infizierung des Patienten, sondern auch in der weiteren Ausbreitung der Infektion durch ihn besteht, sind auch diejenigen in den Schutzbereich der Amtspflichten einbezogen, bei denen sich diese Ansteckungsgefahr verwirklicht hat oder verwirklichen kann.

Der Schutz erstreckt sich auf die Rechtsgüter Leben, Körper und Gesundheit. Primäre Vermögensschäden hingegen liegen nicht im gegenständlichen Schutzbereich der Nachmarktkontrolle.

2.6.3.1.5 Haftungsbegründende Kausalität

Zwischen der Amtspflichtverletzung des BGA und der Rechtsgutverletzung muß ein ursächlicher Zusammenhang gegeben sein, der dann zu bejahen ist, wenn ein pflichtgemäßes Verhalten der Behörde die Verletzung verhindert haben würde (vgl. Hart, Gutachten D IV 3 b).

Es ist im Rahmen der Kausalität also praktisch zweierlei nachzuweisen: erstens, daß der Patient ein kontaminiertes Blutprodukt erhalten hat und durch dieses infiziert worden ist, und zweitens, daß dieses nicht geschehen wäre, wenn das BGA die erforderlichen Maßnahmen ergriffen hätte.

Bezüglich des ersten Schrittes kann auf die Ausführungen oben zu 2.6.1.2.1.4 verwiesen werden.

Hinsichtlich des zweiten Schrittes gilt, daß ein rechtzeitiges Tätigwerden des BGA, d. h. das rechtzeitige Ergreifen der erforderlichen risikoabwehrenden Maßnahmen, zumindest in einer großen Zahl von Fällen die gesundheitlichen Schädigungen hätte verhindern können. Hätte das BGA zu den genannten Zeitpunkten (vgl. oben zu 2.6.3.1.2) das Ruhen der Zulassung für alle nicht inaktivierten Präparate verfügt und damit den Ländern ein Signal gegeben, ihrerseits in Ausübung ihrer Zuständigkeit den Rückruf aller noch auf dem Markt befindlichen Produkte anzuordnen, wären — gesetzestreues Verhalten aller Beteiligten vorausgesetzt — in der Folgezeit keine nicht inaktivierten Blutprodukte mehr an die Patienten gelangt. Darüber hinaus hätte auch die gleichzeitig an die pharmazeutischen Unternehmen gerichtete Anordnung einer Auflage zur Inaktivierung dazu beigetragen, daß jedenfalls in aller Regel keine Neuinfektionen mehr hätten auftreten können. Angesichts des Umstands, daß der Zeitpunkt für die Erforderlichkeit des Ergreifens von Maßnahmen zumindest hinsichtlich des Hepatitis-Risikos relativ früh liegt, wären die Maßnahmen zu einem Zeitpunkt wirksam geworden wären, zu dem ein großer Teil der behandelten Patienten noch nicht infiziert war. Da aber durch die wegen des Hepatitis-Risikos zu treffenden Maßnahmen ein wirksamer Schutz auch gegen HIV-Infektionen gegeben gewesen wäre, ist ein wesentlicher Teil der HIV-Infektionen kausal auf das pflichtwidrige Unterlassen des BGA zurückzuführen. So hätten z. B. auch Auflagen für Warnhinweise in den Packungsbeilagen Ärzten und Patienten frühzeitig verdeutlicht, daß es sich um ernste Gefahren handelte, die zu Veränderungen bei der Therapie hätten führen müssen.

Durch ein mit seinen Amtspflichten im Einklang stehendes rechtzeitiges und gefahrenadäquates Han-

deln hätte das BGA einen Großteil der Patienten vor jeglicher Infektion bewahren können.

2.6.3.1.6 Verschulden

Eine Staatshaftung setzt voraus, daß die Mitarbeiter des BGA ihre Amtspflichten schuldhaft, also vorsätzlich oder fahrlässig, verletzt haben.

Von einem vorsätzlichen Handeln von BGA-Bediensteten geht der Untersuchungsausschuß nicht aus.

Für die somit wohl allein in Betracht kommende Schuldform der Fahrlässigkeit gilt ein verobjektivierter Maßstab, auf dessen Grundlage danach zu fragen ist, welche Verhaltensweise von einem pflichtgetreuen Durchschnittsbediensteten in der Stellung und konkreten Situation des verantwortlichen Bediensteten erwartet werden kann. Bei der Beantwortung dieser Frage ist zu berücksichtigen, daß der gesetzliche Schutzauftrag einer strikten Nachmarktkontrolle die Mitarbeiter des BGA zu einem Verhalten „im Zweifel zugunsten der Arzneimittelsicherheit" verpflichtet und daß gerade im Falle extrem gefährdeter, hochrangiger Rechtsgüter wirtschaftliche Interessen der Hersteller keinerlei Berücksichtigung bei Sicherheitsentscheidungen finden dürfen. Die zuständigen Stellen und ihre Bediensteten dürfen nicht erst im Falle der Gewißheit unvertretbarer schädlicher Wirkungen von Arzneimitteln einschreiten, sondern müssen bereits beim Vorliegen eines begründeten Verdachts handeln, auch wenn das zu besorgende Risiko nach seinen Ursachenzusammenhängen (noch) nicht erklärbar ist und (noch) nicht in einer bestimmten Regelmäßigkeit oder sonst definiert häufig beobachtet werden konnte, wenn es nur gleichwohl gegeben und nicht von der Hand zu weisen ist. Dabei brauchen die Gründe des Risikos einer plausiblen Erklärung nicht zugänglich zu sein, nur muß sich der Verdacht plausibel belegen lassen (vgl. Stellungnahme der Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages vom 29. April 1981, zitiert nach Sander, AMG, Anh. I/63, Stufenplan Ziffer 6, Erl. 2).

Darüber hinaus läßt sich dem Contergan-Beschluß des LG Aachen entnehmen, daß bei schweren Schäden Schutzmaßnahmen schon bei vergleichsweise geringen Verdachtsmomenten getroffen werden müssen und bei besonders schweren Schäden ein Handeln bereits dann erforderlich ist, wenn die — mitunter sogar entfernte — Möglichkeit besteht, daß sich der geäußerte Verdacht als richtig erweist (LG Aachen, JZ 1971, 507, 516).

Mit dem Nachweis der Verletzung der äußeren Sorgfalt gilt die Verletzung der inneren Sorgfalt dann als indiziert (vgl. oben zu 2.6.1.2.1.3).

Bezüglich des Hepatitis-Risikos bedarf es zur Begründung der Sorgfaltspflichtverletzung lediglich des nochmaligen Hinweises auf den unter 2.2.2.1 vorgestellten Artikel von Dr. Wilhelm Weise, damals Direktor des Robert-Koch-Instituts, vom 23. März 1979.

Wenn ein ranghoher Mitarbeiter der Bundesgesundheitsverwaltung öffentlich auf das große Risiko der Hepatitisübertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs — und damit auch durch Blut und Blutprodukte, insbesondere Gerinnungspräparate — aufmerksam macht und seine Analyse mit einer Reihe von Vorschlägen für Maßnahmen zur Risikoabwehr abschließt, ohne daß diese Analyse in seinem eigenen Institut oder beim BGA zu irgendwelchen Konsequenzen führt, kann in keiner Weise mehr davon die Rede sein, daß dieses Verhalten dem entspricht, was von einem pflichtgetreuen Durchschnittsbediensteten in der Stellung und konkreten Situation des verantwortlichen Bediensteten erwartet werden kann.

Bezüglich AIDS gilt es zu differenzieren zwischen Faktor VIII-Konzentraten einerseits und Faktor IX- sowie PPSB-Präparaten andererseits.

Nachdem man im BGA frühzeitig auf den neuen Krankheitserreger aufmerksam geworden war und bereits Ende 1982/Anfang 1983 die Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten als besonders gefährdete Gruppe erkannt hatte, ergriff man für diese Präparate nicht schnell genug und keine hinreichenden Maßnahmen zur Risikoabwehr. Der Untersuchungsausschuß ist der Auffassung, daß dem BGA Anfang 1983 nach Vorlage des zweijährigen Erfahrungsberichtes der Behringwerke AG über den Einsatz ihres virusinaktivierten Konzentrates hinreichende Erfahrungen vorlagen, um angesichts der wachsenden Erkenntnisse hinsichtlich Ursachen und Übertragbarkeit von „AIDS" durch Blutprodukte dafür Sorge zu tragen, daß nach Ablauf einer Übergangszeit nur noch virusinaktivierte Faktor-Konzentrate zugelassen werden oder zugelassen bleiben durften.

Bezüglich der Faktor IX-/PPSB-Präparate liegt das Verschulden darin, daß man ab Jahreswende 1982/1983 trotz wachsendem Erkenntnisstand über die Gefahren von AIDS bei Blut und Blutprodukten nicht mit entsprechenden Schutzmaßnahmen reagierte. Der Untersuchungsausschuß ist der Auffassung, daß dem BGA die Gefahren bewußt waren bzw. zumindest hätten bewußt sein müssen. Nicht zuletzt wurde das BGA seitens der Pharmaindustrie auf die Gefahren hingewiesen. Erschwerend kommt hinzu, daß für PPSB bereits seit 1976 ein zu Beginn des Untersuchungszeitraums ausreichend erprobtes inaktiviertes Produkt zur Verfügung stand. Das Nichtergreifen von Schutzmaßnahmen in diesem Bereich verstößt somit in hohem Maße gegen die erforderliche Sorgfalt.

2.6.3.1.7 Subsidiarität der Staatshaftung

Bei lediglich fahrlässiger Amtspflichtverletzung haftet der Beamte nach dem Gesetz nur, wenn der Verletzte nicht anderweitig Ersatz zu erlangen vermag.

Es ist allerdings umstritten, ob dieses Verweisungsprivileg des einzelnen Beamten sich auch zugunsten des Staates auswirkt (vgl. Hart, Gutachten D IV 3 d, Fn. 320). Dies hängt mit dem Umstand zusammen, daß durchgängig eine derartige Haftungsbeschränkung, die als praktische Folge der Ankoppelung der Staatshaftung an die zivilrechtliche Haftung des Beamten eintritt, als nicht gerechtfertigt angesehen wird (vgl. insoweit auch BGHZ 42, 176, 181). Unterschiedlich beurteilt wird allerdings, ob bereits auf der

Grundlage der derzeit gültigen Gesetze bei der Staatshaftung auf das Subsidiaritätsmerkmal des § 839 BGB verzichtet werden kann.

Hart spricht sich — gegen die Rechtsprechung — für eine generelle Nichtanwendbarkeit des Verweisungsprivilegs im Rahmen der Staatshaftung nach Art. 34 GG aus, meint aber, in der hier behandelten konkreten Fallkonstellation könne die umstrittene Frage auch offen bleiben. Zum einen deshalb, weil der Schutzzweck der Amtspflichten des BGA sich inhaltlich mit dem Zweck der Verhaltenspflichten, die pharmazeutische Unternehmer treffen, decke — beide haben gleichgerichtet Gesundheitsgefahren abzuwehren bzw. zu minimieren, so daß die Rechtsprechung zur Nicht-Anwendbarkeit der Subsidiaritätsklausel bei inhaltlicher Gleichgerichtetheit der Amtspflichten und der Pflichten derjenigen, die ansonsten für die Verletzung verantwortlich sind, zum Tragen kommen müsse. Zum anderen aber auch deshalb, weil das Verweisungsprivileg nicht nur den rechtlichen Bestand einer anderweitigen Ersatzmöglichkeit, sondern auch deren tatsächliche Durchsetzbarkeit und die Zumutbarkeit der Durchsetzung voraussetze — woran es in den Fällen der Virusinfektionen durch Blut und Blutprodukte in aller Regel mangele.

Brüggemeier kommt in seinem für die Deutsche Hämophiliegesellschaft erstatteten Rechtsgutachten zur „Staatshaftung der Bundesrepublik Deutschland für Aufsichtsfehler des Bundesgesundheitsamtes im Zusammenhang mit HIV-kontaminierten Blutpräparaten in den Jahren 1983–1985" ebenfalls zu dem Ergebnis, daß das Verweisungsprivileg einer Inanspruchnahme des Staates durch die Hämophilen nicht entgegensteht, wobei er allerdings die Problematik der Subsidiarität der Staatshaftung nicht im Kontext des Verweisungsprivilegs nach § 839 Abs. 1 S. 2 BGB behandelt wissen, sondern als Vorfrage für die Bejahung des Drittbezuges sehen will (vgl. C II 5). Zumindest in der Fallgruppe der mittelbaren Schädigung durch fehlsame Staatsaufsicht sei die Annahme einer drittbezogenen Amts- bzw. Schutzpflicht an die Voraussetzung grundsätzlich fehlender privatrechtlicher Rechtsbehelfe gegen die zumeist privaten unmittelbaren Störer zu knüpfen. Da das AMG von 1976 eine Haftungslücke geschaffen habe und in der vorliegenden Fallkonstellation keine Kompensationsmöglichkeit für die Opfer bestehe — hier ist allerdings zu berücksichtigen, daß Brüggemeier nur die Fälle der infizierten Bluter abhandelt —, entfalle der Drittbezug auch nicht wegen einer (ansonsten prinzipiell) möglichen Subsidiarität der Staatshaftung für fehlsame Aufsicht bei grundsätzlich gegebener Gefährdungshaftung der pharmazeutischen Unternehmen und der deliktischen Produzentenhaftung (vgl. C II 6).

Gegen die Positionen von Hart und Brüggemeier läßt sich einwenden, daß sie von einer Annahme — fehlende anderweitige Kompensationsmöglichkeit für die Opfer — ausgehen, die zumindest in den Fällen der klaren Kausalität nicht mit der Realität in Einklang zu bringen ist.

Es bliebe dann nur der Hart'sche Begründungsansatz der Nichtanwendbarkeit der Subsidiaritätsklausel aufgrund gleichen Pflichteninhalts. Doch diese von der Rechtsprechung für den Bereich der Teilnahme am allgemeinen Straßenverkehr entwickelte Argumentation, die sich dort darauf gründet, daß der Schutzzweck der öffentlich-rechtlich ausgestalteten Amtspflichten zur Sorge für die Verkehrssicherheit inhaltlich der Schutzfunktion der Verkehrsregeln im allgemeinen Recht der unerlaubten Handlungen entspricht (vgl. insoweit BGHZ 68, 217, 222), kann jedenfalls nicht ohne weiteres auf den Bereich der Nachmarktkontrolle durch pharmazeutische Unternehmer und das BGA übertragen werden. Zwar haben sowohl die pharmazeutischen Unternehmer als auch das BGA die Pflicht, zum Schutze von Leben, Körper und Gesundheit der Konsumenten jedes Arzneimittel permanent zu beobachten und zu überwachen sowie bestehende Gefahren abzuwehren und risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen. Hierbei handelt es sich allerdings um eine sehr pauschale Betrachtungsweise, die völlig außer acht läßt, daß das BGA als den Arzneimittelmarkt überwachende und sichernde Behörde nicht selbst am Arzneimittelverkehr teilnimmt, und daß es schon von daher äußerst fragwürdig scheint, eine Identität der Pflichten von pharmazeutischen Unternehmern und BGA zu unterstellen.

Insofern liegt es näher, auf der Grundlage und im Einklang mit der einschlägigen Rechtsprechung von der prinzipiellen Geltung des Verweisungsprivilegs auch im Rahmen der Staatshaftung auszugehen und für die hier zur Disposition stehenden Fälle eine differenzierte Betrachtung anzustellen: In den Fällen geklärter Kausalität wird es in aller Regel dabei bleiben, daß sich der Geschädigte zunächst an die primär Verantwortlichen halten muß (pharmazeutische Unternehmer, u. U. Behandler) — es sei denn, daß seine Ansprüche aus anderem Grunde nicht durchsetzbar erscheinen. In all denjenigen Fällen, in denen aus rechtlichen oder tatsächlichen Gründen eine anderweitige Ersatzmöglichkeit ausscheidet, steht das Verweisungsprivileg einer unmittelbaren Inanspruchnahme des Staates nicht entgegen.

Allerdings stellt sich in diesem Zusammenhang das Problem der Abfindungsvergleiche als anderweitige Ersatzmöglichkeit. In den Jahren 1987/1988 einigten sich die Hämophilieverbände mit den pharmazeutischen Unternehmern und deren Haftpflichtversicherern auf eine Entschädigungsregelung, die in der Folge bis Ende 1992 in 1 239 Fällen von Hämophilen per Unterzeichnung einer standardisierten Abfindungserklärung in Anspruch genommen wurde und nach Aussage des vom Untersuchungsausschuß als Zeugen vernommenen Vorstandsvorsitzenden der Aachen-Münchener Versicherung, Freiherr von Schorlemer, auch Transfusionsgeschädigten offenstand.

Die Thematik der Abfindungsverträge wird an späterer Stelle noch ausführlich behandelt (vgl. unten zu 2.7.3). An dieser Stelle soll lediglich auf das Problem hingewiesen werden, daß diejenigen, die einen Abfindungsvergleich abgeschlossen haben, nicht nur über eine theoretische anderweitige Kompensationsmöglichkeit verfügen, sondern diese sogar bereits realisiert haben. Doch dürfte die in den Abfindungsvergleichen enthaltene Drittausschlußklausel nicht zu einem vollständigen Ausschluß der Haftung des Staates führen. Sieht man den Gegenstand der Ab-

findungsvergleiche als auf Vermögensschäden beschränkt an, bleibt zumindest eine Haftung für sämtliche Nichtvermögensschäden denkbar. Hält man dagegen von den Vergleichen alle Schäden unter Einschluß sämtlicher Nichtvermögensschäden für erfaßt, spricht vieles dafür, daß die Drittausschlußklausel unwirksam ist und damit einer Haftung des Staates aus diesem Grunde nicht entgegensteht.

2.6.3.1.8 Beweislast

Der Geschädigte hat die schuldhafte Amtspflichtverletzung, die Kausalität und den Schaden zu beweisen (vgl. Palandt-Thomas, § 840 BGB, Rz. 8).

Fraglich ist, ob ihm hinsichtlich der Kausalität gewisse Beweiserleichterungen zuzubilligen sind.

Nach Hart und Brüggemeier kommen hier — insbesondere im Hinblick auf die Frage, ob die Virusinfektion durch kontaminierte Blutpräparate verursacht worden ist — der Anscheinsbeweis sowie weitere aus § 287 ZPO herleitbare Beweiserleichterungen, bezüglich der Frage, ob die Infektion durch die gebotenen, pflichtwidrig unterlassenen Maßnahmen des BGA verhindert worden wäre, ggf. auch eine Umkehr der Beweislast zu Lasten des Amtes in Betracht (vgl. Hart, Gutachten D IV 3 e und unter Bezugnahme auf die Hamburg-Eppendorf-Entscheidung des BGH (BGHZ 114, 284, 297) Brüggemeier, C IV).

2.6.3.1.9 Verjährung

Ansprüche gegen den Staat wegen Amtspflichtverletzung gemäß § 839 BGB i. V. m. Art. 34 GG verjähren nach § 852 BGB in drei Jahren ab Kenntnis des Schadens und der Person des Ersatzpflichtigen, ohne Rücksicht auf diese Kenntnis in 30 Jahren von der Begehung der Handlung an.

Hinsichtlich des Zeitpunkts der Kenntnis vom Schaden wird auf die Ausführungen oben zu 2.6.1.2.1.6 und 2.6.1.1.9 verwiesen.

Bezüglich der Kenntnis der Person des Ersatzpflichtigen ist zu berücksichtigen, daß es hier nicht darauf ankommt, ob der Geschädigte von der Zurechnung der Haftung auf den Staat Kenntnis hat, sondern es genügt, wenn er die schadensstiftende Handlung des oder der handelnden Bediensteten bzw. der Behörde in ihren Grundzügen kennt und gewichtige Anhaltspunkte für ein Verschulden hat (vgl. Hart, Gutachten D IV 3 f).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die in den Abfindungsverträgen enthaltene Drittausschlußklausel Bedeutung für die Kenntnis von der Person des Ersatzpflichtigen hat. Die Antwort auf diese Frage hängt allerdings in entscheidendem Maße von der rechtlichen Bewertung der Drittausschlußklausel ab (vgl. dazu unten 2.7.3.2.2.3.3). Wenn die Klausel wegen Verstoßes gegen das Transparenzgebot des § 9 Abs. 1 AGBG unwirksam ist, wird man nicht sagen können, daß der einzelne ihr hätte entnehmen können, daß grundsätzlich Ansprüche gegen den Staat ernsthaft in Betracht kommen. Von einer Kenntnis ist erst ab dem Zeitpunkt auszugehen, zu dem der Geschädigte von der Unwirksamkeit der Klausel in Bezug auf Amtshaftungsansprüche Kenntnis erlangt hat (vgl. Hart, a. a. O.).

2.6.3.1.10 Ergebnis

Nach Auffassung des Untersuchungsausschusses haben sich bei Würdigung der Erkennbarkeit und Vermeidbarkeit der Virusinfektionen infolge unterlassener Maßnahmen des BGA Amtspflichtverletzungen ergeben.

2.6.3.2 Die Verantwortung des BMG: Rechts- und Fachaufsicht/Haftung aus Art. 34 GG i. V. m. § 839 BGB

2.6.3.2.1 Verhältnis zwischen BGA und BMG/ Verantwortlichkeit des BMG im Hinblick auf Entscheidungen des BGA

Das BGA war bis zum 30. Juni 1994 eine selbständige, dem jetzigen BMG[1]) nachgeordnete Bundesoberbehörde. Als solche verfügte es über Eigenständigkeit und eigene Entscheidungsbefugnisse, war aber nicht frei von Weisungen des BMG, sondern unterlag dessen Rechts-, Fach- und Dienstaufsicht (vgl. Sander, AMG, Erl. § 77 AMG C 2). Der Bundesgesundheitsminister war also berechtigt (und verpflichtet), Entscheidungen des BGA sowohl unter dem Gesichtspunkt der Rechtmäßigkeit (Einhaltung der Gesetze) als auch unter dem Blickwinkel der Zweckmäßigkeit (sachgerechte Ermessensausübung) zu überprüfen und gegebenenfalls zu korrigieren. Darüber hinaus übte er im Rahmen der Dienstaufsicht die Disziplinargewalt über die Mitarbeiter des BGA aus.

Das Fehlverhalten nachgeordneter Behörden kann dem Bundesministerium dann als eigene Amtspflichtverletzung zugerechnet werden, wenn es deren Fehlverhalten gebilligt oder durch fehlende Leitung bzw. Aufsicht zugelassen hat (vgl. Hart, Gutachten E I 3).

Die Aufsicht des BMG über das BGA umfaßte sowohl die allgemeine als auch die besondere Organ- bzw. Behördenaufsicht. Erstere bezieht sich auf die innere Ordnung, die allgemeine Geschäftsführung und die Personalangelegenheiten der hierarchisch nachgeordneten Behörde, letztere auf die fachliche Beaufsichtigung (vgl. Hart, Gutachten E III).

Nicht jeder Rechtsverstoß einer nachgeordneten Behörde kann generell schon dann als Aufsichtspflichtverletzung des Ministers qualifiziert werden, wenn dieser es unterlassen hat, jede einzelne Entscheidung der nachgeordneten Behörde zu kontrollieren. Fehlerhafte Aufsicht könnte hingegen zu bejahen sein, wenn der Minister es versäumt, bei komplexen rechtlichen Entscheidungen durch generell-abstrakte Anweisungen den Möglichkeitsraum der Entscheidung einzuengen bzw. den Entscheidungspro-

[1]) Das Gesundheitsressort war im Laufe der Zeit Teil unterschiedlich zugeschnittener Ministerien. Dies spielt aber für die hier zu klärenden Fragen keine Rolle.

zeß zu organisieren, oder auch, wenn er trotz konkreter Hinweise darauf, daß die nachgeordnete Behörde ihre Aufgaben nicht dem Recht gemäß erfüllt, nicht einschreitet.

2.6.3.2.2 Verletzung von Amtspflichten durch das BMG

Da der Untersuchungsausschuß keine Anhaltspunkte dafür hat, daß das BMG Rechtsverstöße durch das BGA gebilligt hat, kommt in erster Linie eine Haftung für Verschulden in Form fehlender bzw. fehlerhafter Leitung oder Aufsicht in Betracht.

Fehlerhafte Leitung könnte dann zu bejahen sein, wenn der Gesundheitsminister das BGA nicht aufgabengerecht ausgestattet hat.

Fehlerhafte Aufsicht könnte dann zu bejahen sein, wenn er entweder den Entscheidungsprozeß fehlerhaft organisiert oder einzelne Entscheidungen des BGA entgegen seinen Pflichten nicht oder nicht hinreichend nachgeprüft hat.

Obwohl sich aus der Beweisaufnahme gewisse Anhaltspunkte dafür ergeben, daß unter den o. g. Gesichtspunkten ein Verschulden auch des BMG gegeben ist, soll dem an dieser Stelle nicht weiter nachgegangen werden, da eine haftungsmäßige Verantwortlichkeit des BMG aus einem anderen Grund scheitert. Bei den verletzten aufsichtsrechtlichen Pflichten müßte es sich für eine Haftung um Amtspflichten mit drittschützendem Charakter handeln. Dies wird aber grundsätzlich abgelehnt (vgl. Hart, Gutachten E IV, Fn. 64).

Allerdings braucht die Problematik auch nicht weiter vertieft zu werden, da die mittelbare Staatshaftung der Bundesrepublik Deutschland bereits durch das fehlerhafte Handeln des BGA begründet ist und eine Haftung für aufsichtsrechtliche Mängel nicht darüber hinaus ginge.

2.6.3.3 Aufgaben/die Verantwortung der Landesgesundheitsbehörden

Nicht nur das BGA, sondern auch die Landesgesundheitsbehörden sind zu risikoabwehrenden Maßnahmen verpflichtet, wenn der begründete Verdacht besteht, daß ein Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen (§ 69 Abs. 1 S. 2 Nr. 4 AMG).

Das im Rahmen der genannten Vorschrift grundsätzlich bestehende Entschließungs- und Auswahlermessen reduziert sich im Falle des Bestehens von Gefahren für die private oder öffentliche Gesundheit und/oder Gefahr im Verzuge dahingehend, daß nur noch die eingreifende und gefahrbeseitigende oder -mindernde Maßnahme als rechtmäßige Ermessensausübung zu qualifizieren ist.

Daß auch das BGA damals keine bzw. lediglich unzureichende und verspätete Anordnungen getroffen hat, entlastet die Bundesländer nicht. Ihre Pflicht zur Risikoabwehr besteht selbständig neben derjenigen des BGA, und die Verletzung dieser Pflicht vermag genauso staatshaftungsrechtliche Ansprüche auszulösen wie die entsprechende Pflichtverletzung des BGA.

Da der Untersuchungsausschuß vom Deutschen Bundestag eingesetzt worden ist und seine Zuständigkeit folglich nicht weiter reicht als die des Deutschen Bundestages, hat er allerdings das Verhalten der Landesregierungen und der diesen nachgeordneten Behörden weder kontrollieren können noch wollen. Die Frage der staatshaftungsrechtlichen Verantwortlichkeit der Bundesländer ist folglich nicht Gegenstand der Untersuchungen des Untersuchungsausschusses gewesen.

2.7 Situation der Betroffenen und Wiedergutmachung

2.7.1 Wirtschaftliche und soziale Lage der Betroffenen

Es ist unbestritten, daß durch die Einführung der Substitutionstherapie die Lebenserwartung Hämophiler, die Mitte der 40er Jahre noch 16,5 Jahre betrug, zunehmend der normalen Lebenserwartung angeglichen werden konnte.

Insbesondere die Heimselbstbehandlung trug zu einer körperlichen und psychischen Entlastung der Hämophilie-Patienten bei, so daß sich auch die Lebensqualität der Hämophilen entscheidend verbesserte. Dies verdeutlicht die Aussage eines Zeugen vor dem Untersuchungsausschuß.

Der im Jahre 1961 geborene Zeuge hat drei Brüder, von denen zwei wie er selbst an einer schweren Verlaufsform der Bluterkrankheit leiden:

„Die Kindheit als Bluter ... war damals nicht ganz so einfach. Wir haben sehr viel in den Schulen gefehlt, wir haben häufig mit Gelenkblutungen zu Hause gelegen. Krankenhausaufenthalte waren bei uns teilweise lebensbedrohlich. Wir haben ganz zu Anfang Blutübertragungen bekommen, wo der Spender direkt neben einem lag. Durch eine Blutspende ist aber wenig Faktor VIII-Gehalt da, was auch wenig geholfen hat. Meistens haben wir zu Hause gelegen und Schmerzmedikamente bekommen, um das aushalten zu können — bis wir irgendwann von dem Bluterzentrum hier in Bonn gehört haben. Das war so etwa Mitte der 70er Jahre.

Wir sind dann mit der ganzen Familie hier nach Bonn gefahren, haben die Heimselbstbehandlung erlernt. Das hat etwa eine Woche gedauert, dann konnten wir uns selber mit Faktor VIII-Präparaten

behandeln. Es war so, daß wir zweimal im Jahr hier zum Hämophilieinstitut nach Bonn gekommen sind ... wir fuhren also zweimal im Jahr hierher — im Frühjahr und im Herbst war das meistens — wo unsere Blutwerte kontrolliert wurden, wo unsere Gelenke beurteilt wurden, wo wir neuen „Nachschub", so will ich das einmal ausdrücken, bekommen haben. Wir haben uns also immer den Kofferraum mit Faktor VIII vollgeladen ... Dann hatten wir für die nächsten Monate zunächst einmal genügend. Wenn wir dann Bedarf hatten, brauchten wir hier in Bonn eigentlich nur anrufen und sagen: Faktor VIII geht zu Ende, ich brauche dringend etwas Neues. — Dann bekamen wir aufgrund dieses Telefonanrufes per Expreß am nächsten Tag eine neue Lieferung nach Hause.

Wir kamen damals durch diese Heimselbstbehandlung, von der Hölle in den Himmel. Wir konnten relativ gesund, relativ normal leben. Ich war in meiner Jugend ein Fußballfan. Fußball ist ja für Bluter das absolute Aus. Aber als ich Faktor VIII in den Händen hatte und mich selber behandeln konnte, habe ich mitgespielt, um überhaupt einmal eine Sportstunde mitmachen zu dürfen ... kaum Krankenhausaufenthalte, überhaupt nicht mehr zu Hause liegen, keine Schmerzmedikamente. Das war schon wie ein Wunder."

Umso härter traf es nicht nur den Zeugen und seine zwei Brüder, sondern mit ihnen fast die Hälfte der behandelten 3135 Hämophilen, als sie erfuhren, daß der HIV-Antikörper-Test positiv ausgefallen war.

„Als den durch verseuchte Gerinnungspräparate HIV-infizierten Blutern in der zweiten Hälfte der 80er Jahre ihre Infektion mitgeteilt wurde, brach für sie eine Welt zusammen. Erstarrt vor Schreck, Angst und Trauer, blieben sie stumm, akzeptierten unter dem unermeßlichen Leidensdruck, die meist geringfügigen Entschädigungen der Versicherungen und rechneten mit einem baldigen Lebensende."

heißt es in dem Vorwort zu einer Sammlung von Texten HIV-infizierter Bluter und ihrer Angehörigen, deren Herausgeber die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. ist.

2.7.1.1 Statistische Erhebungen

2.7.1.1.1 HIV-Infektionen bei Hämophilen

Im Rahmen der Beweiserhebung hat der Untersuchungsausschuß mit Beweisbeschluß 12-29 Professor W. Schramm, Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH), gebeten, über die Therapie der Hämophilie in der Bundesrepublik Deutschland Auskunft zu erteilen. Nach einer Erhebung zur Beantwortung der Frage, wie viele hämophile Patienten sich nach aktuellem Stand seit 1980 in Behandlung befanden, wurden von 1980 bis 1993 in den alten Bundesländern und Berlin (West) 3135 Hämophile behandelt. Davon waren 2704 (= 86,3 %) Patienten an Hämophilie A und 431 (= 13,7 %) Patienten an Hämophilie B erkrankt.

Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 1358 Hämophile mit dem HI-Virus infiziert, was einer Infektionsrate von 43,3 % entspricht.

In der folgenden Tabelle, die hierzu von Professor Schramm vorgelegt wurde, ist die Anzahl der HIV-Infizierten, eingeteilt nach Schweregrad und Faktorenmangel, dargestellt:

	leicht	mittelschwer	schwer	o. Angabe	Summen
Hämophilie A	20	77	929	62	1 088
Hämophilie B	4	23	135	13	175
ohne Angabe	8	6	12	69	95
Summen	32	106	1 076	144	1 358

In der „Chronologie zu Hämophilie und AIDS" (Hrsg.: Prof. W. Schramm) wird die Infektionsrate mit 45 % bis 47,7 % etwas höher angegeben:

„1987, zwei Jahre nach allgemeiner Etablierung der Anti-HIV-Testverfahren, wurde erstmals versucht, die Gesamtzahl Hämophiler, aufgeteilt nach Faktor VIII- und Faktor IX- Mangel, nach Schweregrad sowie nach HIV-Infizierten und Nicht-HIV-Infizierten zu ermitteln. Bei der damaligen Erhebung waren von 2476 Patienten 47,7 % Anti-HIV-positiv, d. h. fast die Hälfte unserer Patienten mußte zu Beginn der achtziger Jahre eine HIV-Infektion erlitten haben. In den folgenden Jahren konnten diese Zahlen durch altersbezogene Umfragen mit geringen Abweichungen von etwa 10 Fällen weitgehend bestätigt werden."

Nach einer Umfrage 1993, über die Prof. W. Schramm ebenfalls in der „Chronologie für Hämophilie und AIDS" berichtet, ist es bei 45 % der in Behandlung befindlichen Hämophilie-Patienten zu einer HIV-Infektion gekommen.

2.7.1.1.2 Bestimmung des Serokonversionszeitpunktes

Für die Frage der Vermeidbarkeit von HIV-Infektionen durch Blut, insbesondere Faktorkonzentrate, ist der jeweilige Zeitpunkt, zu dem der einzelne infiziert wurde, von besonderer Bedeutung. Mit der Bestimmung des Serokonversionszeitpunktes durch den HIV-Antikörper-Test, läßt sich in etwa der Zeitpunkt festlegen, zu dem ein Mensch mit dem HIV infiziert

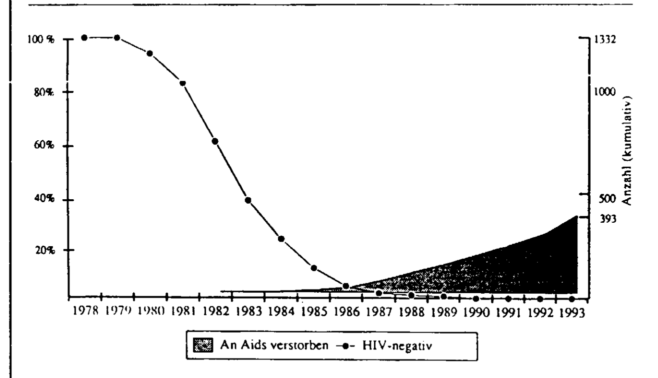
wurde. Unter Serokonversion versteht man das Auftreten von Antikörpern im bisher Antikörper-freien Serum. Nach der Infektion mit dem HI-Virus dauert es zwischen sechs Wochen bis drei Monate, selten sechs Monate, bis der Organismus Antikörper gegen das Virus gebildet hat, die dann mit dem HIV-Antikörper-Test nachweisbar sind.

Für die Zeit, bevor ein HIV-Antikörper-Test zur Verfügung stand, ist die Festlegung des Infektionszeitpunktes hinsichtlich der Hämophilie-Patienten in den Fällen unproblematisch, in denen regelmäßig, halb- oder vierteljährlich, Blutuntersuchungen durchgeführt und jeweils Restblutproben aufbewahrt wurden, so daß nach Bekanntwerden der AIDS-Katastrophe durch verseuchte Faktorpräparate eine retrospektive Bestimmung des Infektionszeitpunktes anhand der sachgemäß gelagerten Rückstellproben möglich war. Leider ist bei vielen der Betroffenen eine solche exakte Bestimmung mangels geeigneten Untersuchungsmaterials nicht (mehr) möglich.

Prof. W. Schramm ist einer der wenigen Behandler, der eine größere Anzahl Plasmaproben hämophiler Patienten eingefroren hatte, mit der Absicht, diese für weitere Laboruntersuchungen zur Hepatitis Non A/Non B zu verwenden. Nachdem die Bestimmung der HIV-Antikörper möglich war, konnten anhand der tiefgefrorenen Plasmen die letzten seronegativen und ersten seropositiven Befunde bei diesen Patienten erhoben und so der Serokonversionszeitpunkt bestimmt werden.

Auf der Grundlage dieser Daten beschrieben B. Kroner und J. Goedert durch Anwendung der Turnbullberechnung die Serokonversion von 93 HIV-positiven Hämophilen des Münchener Patientenkollektivs in Prozent der HIV-Antikörper negativen Patienten. Die daraus resultierende Kurve ist im folgenden dargestellt (aus Chronologie, Hrsg.: W. Schramm):

- Serokonversion von 93 Hämophilen in München in % der HIV-AK-negativen Patienten
- Anstieg der an AIDS verstorbenen Hämophilen in der BRD (Umfrageergebnisse 1993)



Diese Kurve kommentiert Prof. Schramm in der „Chronologie zu Hämophilie und AIDS" (S. 92):

> „Aus der Darstellung wird ersichtlich, wie in den Jahren 1982 — 1983 bereits mehr als die Hälfte der Bluter (bezogen auf die 93 infizierten Bluter insgesamt) infiziert war . . ."

Daraus läßt sich die Schlußfolgerung ziehen, daß fast 50 % der Infektionen in diesem Patientengut 1983 und später erfolgten.

Prof. Dr. Gert Frösner, Arbeitsgruppe Klinische Virologie im Max von Pettenkofer-Institut, München, hat 1987 zusammen mit von Sonnenburg und Schimpf eine nicht veröffentlichte Ausarbeitung mit dem Titel „Plausibility calculation of mean incubation time of HIV-infection as derived from data of German hemophiliacs" verfaßt, die er dem Untersuchungsausschuß mit der Genehmigung zugesandt hat, diese als „unveröffentlichte Ergebnisse" oder als „persönliche Meinung" zu zitieren.

In der Arbeit wird in Tabelle 1 die Infektionsrate der Hämophilen in den Behandlungszentren Heidelberg und München dargestellt:

Year Number of anti-HIV positive hemophiliacs
Total number of tested hemophiliacs

	Munich*		Heidelberg#		Total	
1979	0/37	(0 %)	0/10	(0 %	0/47	(0 %)
1980	1/46	(2 %)	2/24	(8 %)	3/70	(4 %)
1981	5/42	(12 %)	0/7	(0 %)	5/49	(10 %)
1982	20/94	(21 %)*	5/23	(22 %)	25/117	(21,4 %)
1983	40/111	(36 %)*	20/100	(20 %)	60/211	(28,4 %)
1984	113/234	(48,3 %)*	67/160	(41,9 %)	180/394	(45,7 %)

* Data taken from reference 4.
Data taken from reference 5.

Reference 4. Deinhardt F., Gürtler L., Eberle G., Schramm W., Wernicke D.
Discussion in: AIDS — Opportunistic Infections in Hemophiliacs. (Landbeck G., ed.). Schattauer Verlag, Stuttgart — New York, 1985; p. 84.

Reference 5. Schimpf K.
Management of hemophilia In: Rational diagnosis and treatment of hemorrhagic diatheses and thromboembolic disorders (Wenzel E., Hellstern P., Morgenstern E., Köhler M., von Blon G., eds)
Schattauer Verlag, Stuttgart — New York, 1986; pp. 3. 4 — 3. 14

Hierzu heißt es bei Frösner et al.:

„Zunehmende Prävalenz von Anti-HIV-positiven Hämophilen in den Behandlungszentren München und Heidelberg zwischen 1979 und 1984. Die meisten Daten beruhen auf retrospektiven (rückblikkenden) Untersuchungen eingefrorener Seren. Für 1985 wurde, wegen der ausschließlichen Anwendung hitzeinaktivierter Gerinnungskonzentrate, kein weiterer Anstieg der Prävalenz angenommen. Daher wurden Testergebnisse aus den Jahren 1984 und 1985 im Behandlungszentrum Heidelberg zur Prävalenz des Jahres 1984 addiert."

Die im folgenden dargestellte Tabelle 2, ebenfalls aus der nicht publizierten Arbeit, beruht unter anderem auf einer 1987 von Frösner et al. durchgeführten Umfrage bei 3148 Hämophilie-Patienten, entsprechend 95 % der in Deutschland an Zentren behandelten Hämophilen. Im Oktober 1987 hatten 2548 Befragte geantwortet. In 2413 Fällen lag ein Anti-HIV-Testergebnis vor. Danach waren 1109 der 2413, also 45,9 %, der Getesteten Anti-HIV-positiv. Frösner et al. gingen davon aus, daß die 2413 Hämophilen als repräsentativ für das insgesamt 3148 Patienten umfassende Krankengut anzusehen sind. Nach einer anhand dieser Daten durchgeführten Hochrechnung waren demnach 1445 Bluter anti-HIV-positiv.

Die Untersucher nahmen an, daß die Durchseuchung in den Hämophiliezentren Heidelberg und München 1985 sehr genau der bundesweiten Durchseuchung bei Blutern entsprach, weshalb die Zahlen der zwischen 1980 und 1985 neu in Behandlungszentren infizierten Hämophilen für die gesamte Bundesrepublik hochgerechnet wurden:

Year	% anti-HIV positive hemophiliacs in the treatment centers of Munich and Heidelberg	Calculated number of anti-HIV positive hemophiliacs in all treatment centers	Calculated number of hemophiliacs with seroconversion each year
1979	0 %	0	0
1980	4 %	126 (4 %)	126
1981	10 %	315 (10 %)	189
1982	21,4 %	674 (21,4 %)	359
1983	28,4 %	894 (28,4 %)	220
1984	45,7 %	1445[2])*/3148 (45,9 %)	551

In der Anmerkung zur Tabelle 2 heißt es:

„Bestimmung der Kohortengröße deutscher Hämophiler, die in unterschiedlichen Jahren anti-HIV positiv wurden. Für alle Hämophilen, die in deutschen Behandlungszentren betreut wurden (n=3148), wurde dieselbe zeitlich zunehmende Seroprävalenz wie in den Behandlungszentren München und Heidelberg (siehe Tabelle 1) vorausgesetzt. Mit 45,7 % Anti-HIV-positiven Hämophilen in den Behandlungszentren Heidelberg und München ist für 1984 ein Prävalenz-Gipfel anzunehmen. Eine Umfrage aus dem Jahr 1987 zeigte, daß 45,9 % (1445 von 3148) aller deutschen Hämophilen, die in Zentren behandelt werden, Anti HIV-positiv sind."

Prof. Frösner dokumentiert das Ergebnis der Tabelle gegenüber dem Untersuchungsausschuß folgendermaßen:

„Nach dieser Berechnung wurden noch 1984, zu einem Zeitpunkt, als die notwendigen Präventionsmaßnahmen schon bekannt waren, 551 deutsche Hämophile neu infiziert. Diese Zahl bezieht sich nur auf Hämophile, die in Behandlungszentren geführt wurden. Eine unbekannte Zahl mit meist leichter Erkrankung (und damit seltener Therapie) ist nicht in den Behandlungszentren registriert."

Unter Berücksichtigung dieser Serokonversionszeitpunkte und unter Einbeziehung der Hämophilie B-Patienten geht der Untersuchungsausschuß davon aus, daß überschlägig 60 % der HIV-Infektionen bei Hämophilen (A und B) durch entsprechende Maßnahmen hätten vermieden werden können.

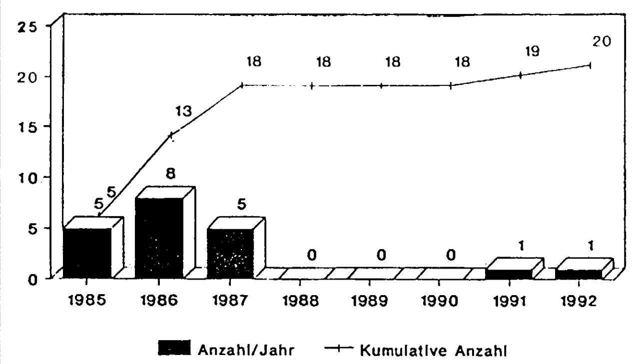
[2]) In dieser Zahl sind Doppelmeldungen enthalten. Die korrigierte Zahl lautet 1358.

2.7.1.1.3 Sekundärinfektionen

Durch die weitverbreitete Fehleinschätzung der Situation konnte es auch dazu kommen, daß mittelbar betroffene Personen hinsichtlich einer HIV-Infektion gefährdet bzw. infiziert wurden.

2.7.1.1.3.1 Ehe-/Lebenspartnerinnen der infizierten Hämophilen

J. K. Rockstroh et al., Medizinische Universitätsklinik Bonn, testeten seit 1985 regelmäßig 198 Sexualpartnerinnen von HIV-infizierten Hämophilen nach einer sexuellen Kontaktperiode von mindestens einem Jahr wiederholt auf HIV. In einem Beobachtungszeitraum von neun Jahren (1984 bis 1992) serokonvertierten 20 (= 10 %) der 198 untersuchten Sexualpartnerinnen. Dies ist in der folgenden Abbildung (Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 875) dargestellt:



Serokonversionsrate bei Sexualpartnern von HIV infizierten Hämophilen (n = 198)

„Bei den 1985—1987 serokonvertierten Sexualpartnern handelt es sich im allgemeinen um Ersttestungen, was für eine zugrundeliegende HIV-Infektion bzw. erfolgte Transmission bereits vor Testeinführung spricht."

In einer Veröffentlichung in der „Klinischen Wochenschrift" von Kamradt et al., ebenfalls Medizinische Universitätsklinik Bonn, aus dem Jahre 1990 werden die Bonner Daten mit den Sekundärinfektionsraten aus Frankreich und den USA verglichen. Frankreich berichtete danach über eine Serokonversionsrate von 6,8 % (10/148). Die Centers for Disease Control gaben an, daß von 772 serologisch untersuchten weiblichen Sexualpartnerinnen inifizierter Hämophiler, 77 anti-HIV-positiv getestet wurden. Dies entspricht einer Serokonversionsrate von 10 %.

Nach einem Umfrageergebnis über „Todesursachen und AIDS-Erkrankungen Hämophiler in der BRD 1991" von Prof. G. Landbeck, Hamburg, waren von 548 untersuchten Sexualpartnerinnen anti-HIV-positiver Hämophiler 41 (= 7,5 %) anti-HIV-positiv.

Prof. W. Schramm berichtete, in Beantwortung der Frage nach Anzahl und Zeitpunkt der HIV-Serokonversionen bei Sexualpartnern von HIV-infizierten Hämophilen von 1980 bis März 1994 zu Beweisbeschluß 12-29, daß ihm 1993 von 502 untersuchten Sexualpartnern 35 HIV-Infektionen gemeldet wurden. Bei einer Umfrage vom März 1994 erhöhte sich die Anzahl auf 45 Lebensgefährtinnen mit HIV-Infektion, von denen acht bereits verstorben sind.

Es ist aufgrund der Ergebnisse unterschiedlicher Studien davon auszugehen, daß das HIV auf ungefähr 10 % der Sexualpartnerinnen HIV-infizierter Hämophiler übertragen wird.

Dieses Ergebnis ist jedoch nicht auf andere heterosexuelle AIDS-Risikogruppen übertragbar. Dort ist aus bisher unbekannten Gründen nach Kamradt et al. eine wesentlich höhere Infektionsrate festzustellen.

Der Untersuchungsausschuß stellt fest, daß eine Vielzahl der HIV-Übertragungen auf Ehe- bzw. Lebenspartnerinnen allein dadurch vermeidbar gewesen wären, wenn rechtzeitige Präventionsmaßnahmen die Infektion von fast 50 % der infizierten Bluter verhindert hätten.

Der Untersuchungsausschuß hat zudem den Eindruck gewonnen, daß die Aufklärung der Hämophilen und ihrer Sexualpartnerinnen hinsichtlich der möglichen heterosexuellen Übertragung des HI-Virus unzureichend erfolgte.

Dies ging unter anderem aus der Zeugenvernehmung eines Betroffenen hervor, in dessen Familie mehrere Mitglieder an einer Hämophilie leiden:

> „Wir haben uns dann auch gefragt: Warum sind wir nicht aufgeklärt worden, wie wir mit der Krankheit umgehen sollen, auch mit unserem Ehepartner? Stellen Sie sich vor, die Frauen wären jetzt noch infiziert worden — Gott sei Dank nicht. Alle drei haben sich 1987 testen lassen und waren negativ, trotz daß wir jahrelang nicht mit Kondomen verhütet haben, sondern normalgeschlechtlich verkehrt haben. Das ist für mich so ein kleines Wunder. Aber, es hat keine Aufklärung, keine Information gegeben, nichts, eher sehr zurückhaltend."

2.7.1.1.3.2 Ehe-/Lebenspartner/-innen von infizierten Blutproduktempfängern außerhalb der Hämophilie

Ebenso problematisch sind die Infektionen und dadurch bedingte Sekundärinfektionen durch HIV-infizierte Empfänger von Blutprodukten außerhalb des Hämophiliebereichs.

Nicht-Hämophile und HIV/AIDS-betroffene Empfänger von Blutprodukten sind statistisch schwer erfaßbar.

Bei Einsetzung des Untersuchungsausschusses, Ende Oktober 1993, gab das BGA die Zahl der ihm bekannten HIV-Infektionen durch PPSB mit 76 an.

Der Untersuchungsausschuß befürchtet jedoch, daß die Dunkelziffer höher ist und in der Dimension möglicherweise die Zahl der betroffenen Bluter übertrifft. Nach der Veröffentlichung II/94 des AIDS-Zentrums sind bei fast 68 % aller gemeldeten HIV-Infektionen (64 000) keine Angaben zum Infektionsrisiko gemacht.

Einer der Gründe könnte darin zu sehen sein, daß bis heute viele Empfänger von PPSB-Präparaten aus dem Nicht-Hämophiliebereich sowie deren Sexualpartner keine Kenntnis von ihrer Infektion, nicht einmal von der Tatsache, daß PPSB-Präparate (z. B. bei transfusionspflichtiger OP oder Unfall, Entbindung, medikamentenbedingten Blutgerinnungsstörungen, Anämie bei Krebs und Nierenerkrankungen) verabreicht wurden, haben.

Zahlen und Meldungen zu infizierten nicht-hämophilen Blutproduktempfängern können folglich nicht einmal als grobe Schätzwerte angesehen werden.

Allerdings konnten die entsprechenden Aufforderungen des BMG zur HIV-Testung die Befürchtung einer hohen Dunkelziffer unbekannter PPSB-Opfer bislang nicht bestätigen.

2.7.1.1.4 Todesursachenstatistik und Lebenserwartung der Hämophilen

Nach einer Arbeit von Prof. W. Schramm und J. Schulte-Hillen über „Todesursachen und AIDS-Erkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland", veröffentlicht in der von Ersterem herausgegebenen „Chronologie zu Hämophilie und AIDS" verstarben von 1980 bis Dezember 1993 393 Hämophilie-Patienten an AIDS. Das entspricht 77,2 % der von ihm ermittelten 509 anti-HIV-positiv verstorbenen Hämophilen in diesem Zeitraum. Im Gegensatz hierzu verstarben im gleichen Zeitraum 38 anti-HIV-negative Hämophile.

Aus den in der „Chronologie zu Hämophilie und AIDS" (Hrsg. Prof. W. Schramm, 1994) enthaltenen Daten wurde anhand des gesamten Materials folgende Tabelle betreffend die Todesursachen der Hämophilen vom Untersuchungsausschuß zusammengestellt:

	80/83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93
AIDS	1	5	12	27+	63	106	148	191	247	302	393
Hepatopathie	11	15	18	23	28	34	40	45	51	60	42
Blutung	23	29	32	36	43	47	55	58	64	65	31
Malignome	5	7	8	12+	9	11	12	13	14	17	13
sonstige Innere Krankheiten	5	7	9	11	14	17	19	21	23	24	14
Suizid	2	2	2	2	2	2	4	5	5	7	4
Drogen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Unfall	1	1	4	4	4	4	4	6	7	7	8
Todesfälle insgesamt ..	49	67	86	116	164	222	283	340	412	483	507 +40*
Tod „AIDS" in %	2	7,5	14,0	23,3	38,4	47,7	52,3	56,2	60,0	62,5	77,5

Kumulative Angaben zu den Todesursachen Hämophiler 1980/83 bis 1993

Für das Jahr 1993 wurden in 40 Fällen keine Angaben zur Todesursache gemacht. In der Tabelle sind diese in der Rubrik „Todesfälle insgesamt" mit einem * versehen. Aus der oben genannten Arbeit von Prof. W. Schramm und J. Schulte-Hillen („Chronologie zu Hämophilie und AIDS" S. 88, Hrsg. Prof. W. Schramm) geht hervor, daß 39 dieser Patienten ebenfalls Anti-HIV-positiv waren. Legt man den in der Spalte „Tod „AIDS" in %" angegebenen Prozentsatz (77,5) zugrunde, so ist davon auszugehen, daß bei 30 dieser 39 Patienten AIDS die Todesursache war.

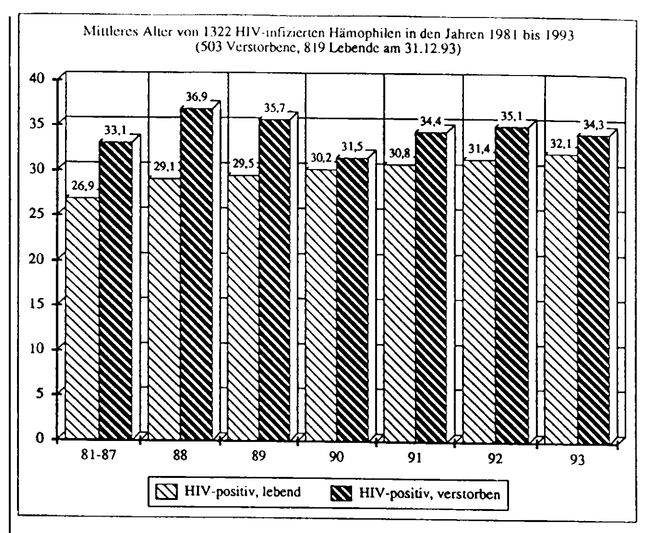
Demnach würde sich die Anzahl der an AIDS verstorbenen Hämophilen von 393 auf 423 erhöhen.

AIDS ist somit die Haupttodesursache der Hämophilen.

Hinzu kommen die an einer Leberzirrhose verstorbenen Hämophilen, deren Tod ebenfalls als Folge der Substitutionstherapie anzusehen ist. In der oben angegebenen Arbeit von Prof. W. Schramm und J. Schulte-Hillen heißt es hierzu:

> „Bei den Anti-HIV-positiven verstorbenen Hämophilen liegt der Anteil von AIDS und Leberzirrhose zusammen bei 82,9 % ...
>
> Insgesamt ergeben sich somit bei den Anti-HIV-positiven Hämophilen in 422 von 509 Todesfällen (82,9 %) therapiebedingte Komplikationen als Todesursache."

In einer statistischen Ausarbeitung von Prof. W. Schramm, die dem Untersuchungsausschuß zur Frage der Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung hämophiler Patienten in Erledigung von Beweisbeschluß 12-29 übersandt wurde, ist das mittlere Alter von 1322 infizierten Hämophilen in den Jahren 1981 bis 1993 dargestellt:



Man ersieht hieraus, daß für die infizierten Hämophilen die Lebenserwartung deutlich reduziert ist. Sie liegt zwischen 33,1 und 36,9 Lebensjahren.

In der wissenschaftlichen Literatur sind Einzelfälle beschrieben, in denen der Betroffene eine erstaunlich lange Überlebenszeit aufweist; diese Infizierten bezeichnet man auch als „long term survivor". Aber selbst wenn der Infizierte lange Zeit symptomlos bleibt, leiden er und ihm nahestehende Menschen unter einer psychischen Belastung, die schon lange vor Ausbruch der Erkrankung AIDS die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Dies gilt für alle HIV-Infizierten. Eindrücklich stellte sich dies dem Untersuchungsausschuß bei der Zeugenvernehmung der Betroffenen dar. Bei der Schilderung der Einzelschicksale durch die Betroffenen wurde erkennbar, wie schwer der psychische Druck und Zusammenbruch für diejenigen war, die mit Hilfe der Gerinnungsfaktorkonzentrate und der Hochdosistherapie glaubten, endlich ein Leben — wie jeder Normalbürger — führen zu können. Sie stürzten mit der Mittei-

lung, „HIV-positiv" zu sein, in ein neues tiefes Loch, aus dem es kein Entrinnen mehr gab.

2.7.1.2 Lebenssituation der HIV-Infizierten — soziale Rahmenbedingungen

Die Ängste der Hämophilen, von der Familie oder dem Freundeskreis, der in den meisten Fällen von der Bluterkrankheit informiert war, allein schon aufgrund eines „AIDS-Verdachtes" gemieden zu werden, trafen einen Teil der Betroffenen in den ersten Jahren schwer und sind bis heute eine Motivation, das Wissen um die HIV-Infektion ausschließlich eng vertrauten Personen mitzuteilen. Die Angst, von der Lebenspartnerin verlassen zu werden bzw. keine Lebenspartnerin zu finden, steht bislang insbesondere bei unverheirateten Hämophilen im Vordergrund — dies zum Teil sogar, wenn diese zwar HIV-negativ getestet sind aber nicht selten dennoch mit AIDS in Verbindung gebracht werden.

Die Ängste von Kindern und Schülern mit HIV/AIDS konzentrieren sich besonders auf den Aspekt der sozialen Isolation von Freunden/Mitschülern. Dabei spielen sowohl Befürchtungen, ausgegrenzt zu werden, eine Rolle als auch die Angst, aufgrund der Erkrankung nicht mehr an Freizeitaktivitäten oder am Schulunterricht teilnehmen zu können.

Insbesondere die Tatsache, daß der Krankheitsverlauf der HIV-Infektion und damit ihre Prognose sehr unterschiedlich verlaufen kann, führte und führt bei vielen Betroffenen zu einer Orientierungslosigkeit sowie Verunsicherung im Hinblick auf ihre Zukunftspläne.

Vor allem die Angst vor der Ansteckung des Partners/der Partnerin, aber auch bereits geborener oder ungeborener Kinder, ist für die Mehrzahl der Betroffenen außerordentlich belastend. Paare mit Kinderwunsch, bei denen ein oder beide Partner HIV-positiv sind, geraten in eine Konfliktsituation, ob sie sich diesen erfüllen sollen. Zumindest für die Paare mit infiziertem männlichen Partner (z. B. Hämophile) besteht seit 1990 durch ein Verfahren zur Virusinaktivierung von Sperma die Möglichkeit zur „risikofreien Befruchtung", die jedoch nicht in jedem Fall erfolgreich durchführbar ist. Bei infizierten Partnerinnen ist eine HIV-Infektion des ungeborenen Kindes während der Schwangerschaft, unter der Geburt sowie beim Stillen des Säuglings möglich.

Im Unterschied zu Hämophilen, die auf eine mögliche Infektionsgefahr in der Regel zumindest aus den Medien über einen längeren Zeitraum vorbereitet waren, war/ist die Diagnose HIV-Infektion/AIDS für viele Blutproduktempfänger ein ausgeprägtes Schockerlebnis. Da die Betroffenen keiner der klassischen Hauptbetroffenengruppen zuzuordnen sind, sind auch sie mit der Offenbarung gegenüber Dritten zumeist sehr zurückhaltend, da nicht selten der Übertragungsweg in Zweifel gezogen wird. Daraus entwickelt sich in der Regel eine ähnlich soziale Isolation wie bei Hämophilen.

Häufig wird nach Stellen der Diagnose HIV/AIDS von seiten der Ärzte erst zögerlich oder mit wenig Nachdruck nach den Ursachen der Infektion gesucht, so daß diese erst spät oder gar nicht ermittelt werden.

Von der sozialen und finanziellen Situation her gibt es jedoch keine wesentlichen Unterschiede zwischen hämophilen und nicht-hämophilen Betroffenen, wenn bestätigt werden kann, daß die HIV-Infektion durch Blut oder Blutprodukte erfolgte. Gelingt dieser Nachweis nicht, ist die Stigmatisierung der Nicht-Hämophilen größer, da der Betreffende als „homosexuell", „promiskuitiv" oder „Drogenbenutzer" eingeschätzt wird, was in großen Teilen der Gesellschaft zu Diskriminierungen führt.

Ziel für viele Betroffene war und ist es, in ihrem sozialen Umfeld (Familie, Beruf) so gut wie möglich integriert zu bleiben und so lange wie möglich ein weitgehend „normales" Leben zu führen.

Doch die Befürchtungen, den Arbeitsplatz oder eine Berufszulassung aufgrund der HIV-Infektion zu verlieren, nach Abschluß der Berufsausbildung keine Anstellung zu finden oder ggf. keinen Beamtenstatus zu erlangen, beeinträchtigen die wirtschaftliche und soziale Situation bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen. Diejenigen, die an ersten AIDS-Symptomen (ARC) oder an AIDS erkranken, können oft nur noch teilzeit beschäftigt arbeiten oder werden gezwungenermaßen frühzeitig berentet. Berufstätige (Ehe)partner geben der gesundheitlichen und psychischen Unterstützung ihrer erkrankten Partner im Alltag zumeist die Priorität, reduzieren ihre Arbeitszeit oder kündigen ihr Arbeitsverhältnis. Die Mütter der Betroffenen kommen in der Regel mit besonderem Engagement und Verantwortungsbewußtsein ihrer Rolle als Versorgungs- und Bezugsperson nach. In diesem Zusammenhang empfinden sie häufig Schuldgefühle, da sie nicht selbst von der Bluterkrankheit — und der damit in Zusammenhang stehenden HIV-Infektion — betroffen sind, sich jedoch durch die Vererbung dieser Erkrankung (als sog. Konduktorin) an die Söhne mitverantwortlich fühlen. Es ist somit für sie nicht möglich, die finanzielle Situation z. B. durch eine Teilzeitbeschäftigung zu verbessern.

Die Betroffenen, die am Beginn ihrer beruflichen Laufbahn stehen (zumeist im Alter von 20 bis 35) und somit kaum Ansprüche an die gesetzliche Rentenversicherung geltend machen können, müssen befürchten, im Krankheitsfall auf Sozialhilfe und ggf. Pflegegeld angewiesen zu sein.

1987/88 wurde ein negatives HIV-Test-Ergebnis Voraussetzung, um eine Lebensversicherung abschließen zu können. In dem Bewußtsein, daß im Todesfall daher weder eine Lebensversicherung noch ausreichende Rentenansprüche für die Hinterbliebenen geltend gemacht werden können, sind sowohl die von HIV/AIDS unmittelbar Betroffenen, aber in besonderer Weise auch ihre Angehörigen von wirtschaftlichen Existenzängsten berührt. Nicht selten besteht die Befürchtung, konkrete finanzielle Verpflichtungen (Kredite) nicht mehr abschließend oder ausreichend begleichen zu können.

Die Angst, die Familie oder Partnerin im jederzeit möglichen Krankheits- oder Todesfall in eine wirtschaftliche Krisensituation zu führen, stellt für den

Großteil der Betroffenen eine immens hohe psychische Belastung dar.

Die Befürchtung, am eigenen Wohnort nicht adäquat medizinisch versorgt zu werden, sowie die Angst vor der Ablehnung einer Behandlung (z. B. beim Zahnarzt) führt dazu, daß große Wegstrecken zu den universitären Behandlungszentren in Kauf genommen werden. Der Tagesanteil bei stationärer Behandlung, Rezeptgebühren, Kosten für ausgewählte Ernährung, Ausstattung zur häuslichen Pflege, die nicht vollkommen von den Krankenkassen übernommen werden, sowie nicht selten auch die Bezahlung von Hilfspersonal zur Bewältigung von Alltagsaufgaben im Haushalt (z. B. Haushaltshilfe, Gärtner) und bei der Pflege im Krankheitsfall (z. B. Nachtwachen) führen zu finanziellen Defiziten und Mehraufwendungen. Diese werden nur zu einem Teil durch die mit den Versicherungen abgeschlossenen Abfindungsvergleiche und den vom Bundesministerium für Gesundheit 1994 ins Leben gerufenen Fonds „Humanitäre Soforthilfe" ausgeglichen.

Zudem offenbaren die betroffenen Hämophilen und Empfänger von Blutprodukten ihre HIV-Infektion/AIDS-Erkrankung gegenüber Dritten (z. B. Finanz-, Arbeits-, Sozialbehörden, Versicherungen, Geldinstitute) aufgrund ihrer Ängste nur in äußersten Ausnahmefällen. Dies führt dazu, daß sowohl soziale Unterstützung, wie Steuererleichterungen, Ernährungs- und Pflegegeldpauschalen für Sozialhilfeempfänger, Unterstützung bei der Suche eines behindertengerechten Arbeitsplatzes oder einer Wohnung, als auch psychischer Beistand außerhalb der Familie kaum beantragt oder eingefordert werden.

Aus den vorangestellten Ausführungen zieht der Untersuchungsausschuß folgenden Schluß:

AIDS ist eine Erkrankung, die die Betroffenen in eine soziale und materielle Krisensituation versetzt. Wie alle invalidisierenden, tödlich verlaufenden Krankheiten sollte sie durch ein gut ausgeprägtes soziales Umfeld sowie durch eine ausreichende materielle Unterstützung von außen soweit aufgefangen werden, daß neben einer deutlichen Lebenszeitverlängerung, die durch erste Fortschritte in der Therapie und Prophylaxe von AIDS-Erkrankungen erreicht werden konnte, auch die Lebensqualität ein „menschenwürdiges Kranksein" ermöglicht.

2.7.2 Schwierigkeiten bei der Geltendmachung von Ansprüchen

Der Untersuchungsausschuß hat durch die Zeugenvernehmungen von Betroffenen bzw. ihrer Familienangehörigen und der Zeugenaussagen der an den Entschädigungsverhandlungen beteiligten Vertretern der Hämophilieverbände, des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie und der Versicherungswirtschaft sowie durch die beigezogenen Gerichtsakten zu HIV-Infektionsfällen wichtige Aufschlüsse nicht nur über den sozialen Hintergrund und die wirtschaftliche Absicherung der infizierten Personen und ihrer Angehörigen, sondern auch über ihre haftungsrechtliche Situation erhalten.

2.7.2.1 Außergerichtliche Verhandlungsposition

2.7.2.1.1 Angst vor Diskriminierung und Isolation

Zum Aspekt der Diskriminierung führt die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. in Beantwortung der Frage, welche wesentlichen Umstände aus ihrer Sicht ausschlaggebend für die Vereinbarung der Abfindungsvergleiche mit den HIV-Infizierten bzw. AIDS-kranken Blutern und ihren Angehörigen waren, zu Beweisbeschluß 12-40 aus:

„Als sich Mitte der Achtziger-Jahre abzeichnete, welche Katastrophe über die Hämophilen hereingebrochen war, saß der Schock bei den Betroffenen tief. Die Tatsache, mit einem tödlichen Virus infiziert zu sein, das sonst hauptsächlich mit Homosexualität, Drogenkonsum und Prostitution in Verbindung gebracht wurde, kam einem Stigma gleich. In der Presse wurde über mögliche Ausweisung, Ausgrenzung, sogar Einsperrung von AIDS-Verdächtigen diskutiert (Spiegel Nr. 20/1987). Außer der Angst, an AIDS zu erkranken bzw. zu sterben, machte sich unter den Betroffenen die Angst vor Diskriminierung und Isolation breit. Wir erinnern besonders an den bayerischen Maßnahmenkatalog und entsprechende Äußerungen in diesem Zusammenhang des damaligen Staatssekretärs Gauweiler vom Bayerischen Innenministerium. In der Presse wurde über hämophile Kinder berichtet, denen es nicht erlaubt war, die öffentliche Schule oder den Kindergarten zu besuchen, sowie über Hämophile, die ihren Arbeitsplatz verloren. Freunde, Bekannte, Arbeitskollegen, sogar Familienangehörige zogen sich von Betroffenen aus Angst, sich zu infizieren, zurück (Süddeutsche Zeitung: „AIDS-Ängste treffen Bluter" 6. 8. 87). Aus diesem Grunde war es nur zu verständlich, daß die Betroffenen jede Veröffentlichung im Zusammenhang mit Hämophilie und AIDS in den Medien fürchteten."

Dies ging soweit — wie der damalige Vorsitzende der Deutschen Hämophiliegesellschaft, Jürgen Gabbert, bei seiner Zeugenvernehmung aussagte —, daß die Frau eines an HIV verstorbenen Vorstandsmitgliedes darum bat, der Verband möge zu der Beerdigung keinen Kranz schicken, da sie und ihre Familie in der dörflichen Gemeinschaft, die von der Bluterkrankheit des Mannes nichts wußte, sonst mit einer totalen sozialen Isolation rechnen müßten.

2.7.2.1.2 Außerordentlicher Zeitdruck

Hinzu kam, daß die Betroffenen unter einem außerordentlichen Zeitdruck standen, da nach den Erkenntnissen der damaligen Zeit die Lebenssituation der mit dem tödlichen Virus infizierten Hämophilen völlig unklar war und nur noch mit einer geringen Lebenserwartung der Betroffenen gerechnet wurde. Einzelprozesse mit ungewissem Ausgang zu führen, war deshalb für die meisten Betroffenen nicht nur wegen des Kostenrisikos, sondern auch der zu erwartenden langen Prozeßdauer kaum diskutabel.

2.7.2.1.3 Angst vor der Öffentlichkeit

Auch die Angst der Betroffenen, durch ein Gerichtsverfahren in die Öffentlichkeit gezogen zu werden, schreckte ab. Sie mußten fürchten, in ihrem sozialen Umfeld wie Aussätzige behandelt zu werden. Deswegen scheuten es die Betroffenen auch, von sich aus öffentlichkeitswirksam tätig zu werden, um auf ihr schreckliches Schicksal aufmerksam zu machen und Rechenschaft von den Verantwortlichen zu fordern. In der Anonymität sahen viele den einzigen Ausweg, einer sozialen Isolation zu entgehen.

2.7.2.1.4 Bemühungen um außergerichtliche Entschädigungsregelung

Dieser psychosoziale Hintergrund war letztlich ausschlaggebend für die Bemühungen der Hämophilieverbände, zunächst Gespräche mit den Haftpflichtversicherern der pharmazeutischen Industrie wegen einer außergerichtlichen Entschädigungsregelung aufzunehmen. Als 1986 die Zahl AIDS-erkrankter Bluter zu steigen begann, sahen die Versicherungen zunächst gewaltige Regreßzahlungen auf sich zukommen: Jedem infizierten Patienten würde nach dem Arzneimittelgesetz ein Betrag bis zu 500 000 DM Entschädigung zustehen; hinzu käme ein womöglich noch höheres Schmerzensgeld. Da man damals von ca. 1 200 betroffenen Hämophilen ausging, kam man bei einer Worst-case-Betrachtung auf hochgerechnet 600 Mio. DM.

Demgegenüber ist der tatsächliche Leistungsumfang seitens der Versicherungswirtschaft wesentlich geringer. Nach den Angaben des HUK-Verbandes in den Anlagen zu seiner Stellungnahme gegenüber dem Untersuchungsausschuß vom 22. Dezember 1993 wird der Gesamtaufwand „mindestens 120 Mio. DM einschließlich noch zu erwartender offener Ansprüche und in Abfindungserklärungen offengelassener Unterhaltsansprüche betragen", wobei bis 31. Dezember 1992 „von insgesamt 1 328 Ansprüchen ... inzwischen 1 239 abgewickelt sind" und sich die Entschädigungsbeträge „zwischen der höchsten Entschädigung DM 500 000,00 (Haftungshöchstgrenze nach dem AMG) bis zum Betrag von DM 4 250,00 (Beerdigungskosten für ein verstorbenes Kind)" bewegen, im Median also bei ca. 65 000 DM liegen. Allerdings geht der Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft in seinem ebenfalls der Stellungnahme als Anlage beigefügten Schreiben vom 17. Dezember 1993 an den Bundeskanzler davon aus, daß „nach Expertenaussagen ... damit gerechnet werden (muß), daß auf die Haftpflichtversicherer aus bisher unbekannten Fällen von HIV-Infizierungen noch von den Policen gedeckte Schadensersatzansprüche in der Größenordnung von einigen hundert Millionen DM zukommen. Diese Fälle werden ebenfalls unter Berücksichtigung auch humanitärer Aspekte reguliert werden."

Ein Grund mit für die im Gegensatz zu den Anfangsschätzungen erheblich niedrigere Gesamtentschädigungsleistung war die Tatsache, daß die prekäre Situation, in der sich die Hämophilen insbesondere aufgrund des geschilderten psychosozialen Hintergrundes befanden, der Pharmaindustrie und ihren Haftpflichtversicherern natürlich nicht verborgen geblieben war. Todgeweihte prozessieren nicht oder haben nicht mehr die erforderliche physische und psychische Kraft langwierige Prozesse durchzustehen.

2.7.2.1.5 Ablehnung von Strafanzeigen und Musterprozessen

Natürlich wurde von den Hämophilieverbänden mit den anwaltlichen Vertretern darüber beraten, ob die außergerichtliche Verhandlungsposition nicht durch öffentlichen Druck wesentlich verbessert werden könnte, indem die Betroffenen geschlossen Strafanzeige stellten oder den Zivilrechtsweg in Form eines Musterprozesses beschritten. Denn nach den Erfahrungen aus dem seinerzeitigen Contergan-Fall, in dem es jahrelange Untersuchungen eines deutschen Strafgerichts gegeben hatte, war durch die mit den Mitteln der Strafprozeßordnung von Amts wegen betriebene Aufklärung des Sachverhalts, die auch für eine zivilgerichtliche Durchsetzung der Schadensersatzansprüche ausgereicht hätte, die außergerichtliche Geltendmachung von Ansprüchen wesentlich erleichtert worden.

2.7.2.1.6 Druck seitens der Versicherungswirtschaft

Nach Aussagen von Betroffenen und Vertretern der Hämophilieverbände sei aber von der pharmazeutischen Industrie und ihren Versicherern damit gedroht worden, falls ein einziger Bluter klagen sollte, würden sofort sämtliche außergerichtliche Verhandlungen abgebrochen und das Ergebnis der gerichtlichen Entscheidung abgewartet werden. Von anwaltlicher Seite her wurde immer darauf hingewiesen, daß in dem Moment, wo Schadensersatzklage vor dem Zivilgericht in Form eines Musterprozesses erhoben oder wenn eine Strafanzeige gegen Hersteller erstattet werde, keine Verhandlungsmöglichkeiten mehr bestehen würde.

Demgegenüber haben sich die Vertreter der pharmazeutischen Industrie und der Versicherungswirtschaft bei ihrer Vernehmung dahingehend eingelassen, daß, wenn ein einzelner geklagt hätte, zwar die konkrete Einzelverhandlung mit ihm nicht weiter betrieben worden wäre, aber die außergerichtlichen Verhandlungen in den anderen Fällen mit Sicherheit weitergeführt worden wären.

Wegen der unterschiedlichen Ausführungen ist zwar nicht abschließend zu klären gewesen, ob bei einer prozessualen Vorgehensweise von nur einzelnen Betroffenen dies allein auf die jeweilige Einzelfallregelung durchgeschlagen wäre oder gar die Gesamtlösung in Frage gestellt hätte. Beteiligte gingen aber davon aus, daß ein parallel geführtes gerichtliches Verfahren die aufgrund des zeitlichen Drucks zunächst angestrebte Verständigung auf eine einheitliche Entschädigungsregelung wenn auch nicht unmöglich gemacht, aber so doch erschwert hätte. Hinzu kommt, daß ein für den einzelnen Betroffenen womöglich negatives Gerichtsurteil dementspre-

chend auch eine Leistungsverschlechterung in allen folgenden Fällen nach sich gezogen hätte.

2.7.2.1.7 Art und Weise der außergerichtlichen Verhandlungen

Aus den vorgenannten Gründen gab es weder von den Hämophilieverbänden noch von den Betroffenen ernsthafte Bemühungen oder Initiativen, alternativ zu den außergerichtlichen Verhandlungen prozessual vorzugehen. Nach Aussage des Rechtsanwaltes Schulte-Hillen seien die Bluter auch nicht ohne weiteres bereit gewesen zu akzeptieren, daß sie möglicherweise fahrlässig durch die ärztliche Behandlung infiziert worden waren. Wegen des besonderen Abhängigkeitsverhältnisses aufgrund der engen Beziehung Patient/Arzt — die bei der Behandlung dieser Krankheit besonders ausgeprägt ist — sei es unter den Hämophilen einhellige Meinung gewesen, gegen die Ärzte in keiner Weise gerichtlich vorzugehen.

Die sehr schwierige Situation der HIV-Infizierten und deren tatsächliche Empfindungen bei den Auseinandersetzungen mit den Versicherungen schilderte einer der Betroffenen, dessen Ehefrau und die Tochter an AIDS gestorben sind, wie folgt:

Die HIV-Erkrankten „... sind alle völlig überfordert und wissen gar nicht, wo sie dran sind. Sie werden in nahezu allen Fällen von vielen Seiten, die eigentlich Grund genug hätten zu helfen, nicht einmal aufgeklärt ... Auch sonst müssen die Leute völlig verunsichert sein. Sie werden von Anwälten beraten, die keine Ahnung haben oder, noch viel schlimmer ... in Situationen stehen, daß man eigentlich sofort an Parteiverrat denken muß, wenn einer permanent für viele, viele Fälle auf seiten der Versicherung regelt und die Anspruchssteller gar nicht erfahren, nach welchen Vorstellungen und Grundsätzen denn nun geregelt werden soll."

Im weiteren führte der Zeuge aus, daß das, was er mit systematischen Parteiverrat bezeichnet habe, situationstypisch für alle Fälle gewesen sei.

Nur so ist es auch zu verstehen, daß damals die meisten Bluter sich quasi gezwungen sahen, auf eine im Grundsatz einheitliche Vergleichsregelung mit den Versicherern der pharmazeutischen Industrie einzugehen, obwohl — wie die Betroffenen bei ihrer Zeugenvernehmung eindrücklich geschildert haben — die Art und Weise der Verhandlungsführung mitunter sehr erniedrigend und im Ergebnis für die meisten äußerst unbefriedigend war.

Allein vor diesem Hintergrund war es für die Betroffenen außerordentlich schwierig, ein gerichtliches Verfahren anzustrengen. Es gab daher nur wenige HIV-Infizierte, die versuchten, statt freiwilliger „Almosen" — so wurden die von der Versicherungswirtschaft als „großzügig" bezeichneten Entschädigungszahlungen von vielen Betroffenen empfunden — ihre Schadensersatzansprüche gegenüber den Arzneimittelherstellern, den behandelnden Ärzten und dem Staat einzuklagen.

2.7.2.2 Schwierigkeiten bei der Auffindung von Sachverständigen

Neben den genannten äußeren Umständen kam für die einzelnen Prozeßwilligen ein weiteres Problem hinzu, das ihre rechtliche Situation wesentlich erschwerte: nämlich das Auffinden eines unabhängigen, medizinischen Sachverständigen.

Nach Aussagen einzelner Beteiligter und den Feststellungen des Untersuchungsausschusses anhand der beigezogenen Gerichtsakten war es — und ist es wohl auch heute noch — nahezu unmöglich, im Falle einer prozessualen Geltendmachung derartiger medizinischer Ansprüche, einen in dem Fachbereich anerkannten Sachverständigen zu finden, der nicht von einem der Beteiligten als befangen abgelehnt werden könnte. Der Grund hierfür liegt zum einen in der Tatsache, daß es im Geltungsbereich unseres Gesetzes nicht genügend medizinisch-wissenschaftliche Fachleute gibt, die mit der speziellen Thematik der Virusinfektionen von Blut und Blutprodukten vertraut sind. Zum anderen liegt der Grund in der — nach den Erkenntnissen des Untersuchungsausschusses — sehr engen Verflechtung zwischen den Medizinern und der pharmazeutischen Industrie.

Die bedenkliche Haltung einer erheblichen Anzahl wissenschaftlicher Sachverständiger in diesem Fachgebiet soll anhand der folgenden Sachverhalte, wie sie der Untersuchungsausschuß im Rahmen seiner umfangreichen Ermittlungen festgestellt hat, verdeutlicht werden.

2.7.2.2.1 Landbeck-Absage

Nach der Absage von Prof. Landbeck Ende 1979, kein Gutachten zum Thema „Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Bluter-Therapie ..." zu erstellen, obwohl er sich zunächst wiederholt öffentlich gegen die „Auswüchse" bei der Bonner „Blutungs-Prophylaxe" ausgesprochen hatte, war sich der Bundesverband der AOK der Aussichtslosigkeit seiner Bemühungen klar geworden, eine medizinisch relevante Gegenposition zur Bonner Hochdosistherapie noch einnehmen zu können: In der abschließenden Bilanz der Krankenkassen hieß es, die Kommunikation unter den relativ wenigen Hämophilie-Experten sei so eng, daß eine offene Kontroverse für einen potentiellen Gutachter mit der Gefahr verbunden wäre, ins wissenschaftliche Abseits zu geraten, gleichgültig, wie er sich vorher intern dazu geäußert habe.

2.7.2.2.2 Zivilprozeß gegen Prof. Dr. Egli, Dr. Brackmann und das Land Nordrhein-Westfalen

Vergleichbares widerfuhr einem der wenigen Hämophilie-Patienten, der in jener Zeit — 1986 — überhaupt „Schadensersatz aus fehlerhafter ärztlicher Behandlung" einzuklagen wagte. Die persönliche Handakte des Klägers dieses vor der 1. Zivilkammer des Bonner Landgerichts geführten Prozesses liegt dem Untersuchungsausschuß vor.

Danach wurde der aufgrund eines am 9. Dezember 1986 gefaßten Beweisbeschlusses zum Sachverständigen bestimmte Prof. Dr. Heiner Trobisch aus Duisburg, der in den 70er Jahren als Mitarbeiter der Behringwerke AG das HS-Verfahren für Gerinnungsfaktoren mitentwickelt hatte, von den Beklagten mangels „fachlicher Eignung" abgelehnt.

Gegen den auf gerichtliches Ersuchen von der Ärztekammer Nordrhein benannten medizinischen Sachverständigen Prof. Dr. Schneider, Geschäftsführer des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände mit Sitz in Hagen, meldeten die Beklagten erneut Bedenken an. Ihre Prozeßbevollmächtigten trugen mit Schriftsatz vom 30. März 1987 vor, Prof. Dr. Schneider sei selbst Hersteller von Gerinnungspräparaten und mit dem von ihm geleiteten DRK-Blutspendedienst unterhalte das Institut für Experimentelle Hämatologie der Universität Bonn seit mehr als einem Jahrzehnt insofern enge geschäftliche Beziehungen, als er diesem gegen Entgelt Blut- und Erythrozytenkonzentrate liefere. Im übrigen verfüge Prof. Dr. Schneider nur über vereinzelte eigene klinisch-chemische Erfahrungen in der Behandlung von Bluterkranken.

Unter der Voraussetzung, daß diese Fakten zutreffend sind, schloß sich die Klägerseite den Bedenken gegen diesen Sachverständigen an.

Daraufhin konsultierte das Landgericht Bonn erneut die Ärztekammer Nordrhein, die als Gutachter die Leiter der Abteilungen für Transfusionsmedizin der Universitäten Marburg (Prof. Dr. Kretschmer), Kiel (Prof. Dr. Sachs), Tübingen (Prof. Dr. Sugg) und Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. Schricker) vorschlug. Die 1. Zivilkammer gab den Parteien Gelegenheit mitzuteilen, „ob und ggf. gegen welchen Gutachter begründete Bedenken bestehen". In der Stellungnahme der Beklagten vom 3. Juni 1987 heißt es:

> „Ohne daß in irgendeiner Hinsicht gegen Persönlichkeit, geschweige dem fachliche Qualifikation der Sachverständigen Bedenken erhoben werden, muß erneut darauf hingewiesen werden, daß in diesem Rechtsstreit lediglich Sachverständige in Frage kommen, die in der **Hämophiliebehandlung** über Erfahrungen verfügen."

Da der Kläger ausdrücklich erklärte, es bestünden keine Bedenken gegen die von der Ärztekammer vorgeschlagenen Gutachter, wurde am 23. Juni 1987 durch Gerichtsbeschluß zunächst Prof. Dr. Kretschmer und am 13. Juli 1987 unter Bezugnahme auf eine Mitteilung seinerseits vom 9. Juli 1987 Prof. Dr. Sachs als Sachverständiger bestimmt. Dieser teilte mit Schreiben vom 27. Juli 1987 dem zuständigen Berichterstatter mit, er sehe sich außerstande, ein dem Beweisbeschluß vom 9. Dezember 1986 entsprechendes Gutachten zu erstatten. Zur Begründung gab er an, sein Fachgebiet sei die Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. In dem vorliegenden Rechtsstreit handele es sich aber um Fragen, die spezielle Sachkunde in der Inneren Medizin, insbesondere auf dem Gebiet der Bluterkrankheit erforderten. Er empfehle als auf diesen Gebieten besonders erfahrene Kollegen die Professoren Dr. Christian Müller-Eckhardt, Gießen, und den bereits benannten Dr. Karl-Theo Schricker, die nicht nur Transfusionsmediziner, sondern auch Internisten seien. Der Versuch, gleichwohl Prof. Dr. Kretschmer zu einer Gutachtertätigkeit zu bewegen, endete damit, daß dieser am 3. September 1987 dem Landgericht mitteilte, für eine gründliche Begutachtung mindestens ein halbes Jahr zu benötigen; darüber hinaus sehe er insofern ein Problem, als er sich um die Nachfolge von Prof. Dr. Egli in Bonn beworben habe. Auf die Anfrage des Gerichts, „ob Prof. Dr. Kretschmer ... aus der Sicht der Parteien den Gutachter-Auftrag erhalten soll, damit ... endlich prozeßfördernde Maßnahmen erfolgen können", wurde dieser jetzt vom Kläger als Sachverständiger abgelehnt.

Am 22. Oktober 1987 beauftragte das Gericht daraufhin Prof. Dr. Schricker mit der Erstellung des Sachverständigengutachtens. Dieser teilte am 4. November 1987 dem Vorsitzenden der 1. Zivilkammer mit:

> „1. Ich halte mich für befangen, da ich mit Herrn Prof. Dr. med. Hans Egli ... befreundet bin.
>
> 2. Als Transfusionsmediziner liegt die Hämophilie außerhalb meines engeren Fachgebietes. Auch habe ich keine Ambulanz für Bluterkranke und verfüge über keine eigenen Erfahrungen bei der Hämophiliebehandlung.
>
> 3. Außerdem trete ich am 6. November 1987 einen längeren Auslandsaufenthalt an."

In seiner Nachfolge wurde am 10. November 1987 Privatdozent Dr. Sugg zum Gutachter bestimmt, der ebenfalls die Übernahme des Auftrages ablehnte, so daß der Vorsitzende Richter den Parteien am 27. Januar 1987 mitteilte, die Kammer habe die Ärztekammer Nordrhein erneut um die Benennung von Sachverständigen gebeten „und zwar für den Fall, daß in der Bundesrepublik Deutschland keine geeigneten Sachverständigen zur Verfügung stehen, aus dem deutschsprachigen Ausland". Die Ärztekammer benannte am 24. März 1988 als weitere Sachverständige die Professoren Dr. Müller-Berghaus (Gießen), Dr. J. Möse (Graz/Österreich), Dr. M. Bartels (Hannover) und Dr. R. Müller (Hannover). Den Erstgenannten, tätig am Klinikum der Universität Gießen, Funktionsbereich Hämostaseologie, bestimmte das Gericht per Beschluß vom 5. Mai 1988 zum Gutachter. Erst am 3. März 1989 übermittelte Prof. Dr. G. Müller-Berghaus dem Gericht die Nachricht, es sei für ihn schwierig, in der Sache ein Gutachten unbefangen zu erstellen, „da ich mich als Nachfolger um die Professur von Herrn Prof. Egli beworben hatte. Zwar habe ich mich in der Zwischenzeit entschieden, eine Position bei der Max-Planck-Gesellschaft zu übernehmen, doch gibt es auch weiterhin sehr enge wissenschaftliche Kontakte zu Prof. Egli und dem von ihm geleiteten Institut."

Das Gericht gab daraufhin zunächst den Parteien Gelegenheit zur Stellungnahme zu seiner Absicht, Prof. Dr. J. Möse zum Sachverständigen zu bestimmen, und fragte am 10. April 1989 bei diesem an, ob er die zur Begutachtung erforderliche Fachkunde im Bereich der Hämophilie-Behandlung habe und er zur Übernahme des Gutachtenauftrages bereit sei. Prof. Dr. J.R. Möse antwortete am 8. Mai 1989, er besitze gar keine Kenntnisse und Erfahrungen im Bereich

der Hämophilie-**Behandlung**, so daß schließlich mit Beschluß vom 12. Juni 1989 Frau Prof. Dr. M. Bartels von der Abteilung Hämatologie der Medizinischen Hochschule Hannover zur Gutachterin bestellt wurde. Nachdem bei dieser am 15. September, 11. Oktober und 4. November 1989 vom Gericht die Erledigung des Auftrages angemahnt worden war, wurde den Parteien am 11. Dezember 1989 übermittelt, die Sachverständige habe den Eingang des Gutachtens für Anfang Januar 1990 angekündigt. Gestützt auf das am 29. Dezember 1989 — mehr als drei Jahre nach Klageeinreichung — dem Gericht vorlegte Aktengutachten, wurde die Klage am 6. Juni 1990 abgewiesen. Ein dreiviertel Jahr später verstarb der Kläger an AIDS.

2.7.2.2.3 Strafverfahren gegen Prof. Dr. Überla

Auch der zuständige Staatsanwalt am Berliner Landgericht, der aufgrund einer von dem Berliner Rechtsanwalt Setsevits erstatteten Strafanzeige gegen den früheren Präsidenten des BGA, Prof. Dr. Karl Überla, wegen des Verdachts der Körperverletzung und der Beihilfe zum Verstoß gegen das Arzneimittelgesetz zu ermitteln hatte, stieß bei seinen Aufklärungsbemühungen in der Zeit von 1987 bis 1990 auf Schwierigkeiten bei der Suche nach einem unabhängigen Sachverständigen. Nach dreijährigen Ermittlungen wurde das Verfahren eingestellt, weil „angesichts der in den Bekundungen der sachverständigen Zeugen, den Angaben der pharmazeutischen Unternehmen und der Blutspendezentralen sowie den Veröffentlichungen verschiedenster Forschungsinstitute zum Ausdruck kommenden unterschiedlichsten Auffassungen ... weitere Ermittlungen, insbesondere ... die Vernehmung weiterer sachverständiger Zeugen ... sowie die Beauftragung eines Sachverständigen mit der Erstellung eines Gutachtens ... kein eindeutiges Ergebnis" versprechen würden. Es müsse deshalb „zugunsten des Beschuldigten davon ausgegangen werden, daß er seinen Handlungspflichten jeweils zumindest noch rechtzeitig nachgekommen ist, ggf. objektiv erforderliche Handlungen jedenfalls aber nicht mit einer zur Anklageerhebung erforderlichen hinreichenden Sicherheit vorwerfbar unterlassen hatte." — so der der Einstellungsverfügung vorausgehende Aktenvermerk, der auszugsweise unter 4.1 — Dokument 79 abgedruckt ist.

Insbesondere betreffend die Schwierigkeiten bei der Einholung eines medizinischen Gutachtens sind die Akten der Berliner Staatsanwaltschaft ein Beleg für die beinahe Unmöglichkeit, im Geltungsbereich der Strafprozeßordnung überhaupt wissenschaftliche Sachverständige zu finden, die nicht als befangen abgelehnt werden könnten oder müßten. In dem entsprechenden Vermerk heißt es, daß der mit der Gutachtenerstattung anfänglich beauftragte Privatdozent Dr. Hampl, der als wissenschaftlicher Leiter der Fachabteilung Virologie für die Firma Abbott GmbH tätig sei, zunächst telefonisch mitgeteilt habe, in dem Gutachten werde er zu dem Schluß kommen, daß den Verantwortlichen des BGA ein Vorwurf zu machen ist. Kurze Zeit später habe er dann um seine Entpflichtung von dem Auftrag ersucht, weil seine Arbeitgeberin zum Ausdruck gebracht habe, sie befürchte aufgrund seiner Gutachtertätigkeit, daß ihre Zulassungsverfahren für Arzneimittel beim BGA schleppend bearbeitet würden und ihr somit finanzielle Nachteile entstehen könnten. Außerdem habe seine Firma ihm gedroht, gegen ihn Schadensersatzansprüche zu stellen, falls er weiterhin als Gutachter tätig sei. Der im weiteren mit der Gutachtenerstattung beauftragte Prof. Dr. Hans Pohle vom Rudolf-Virchow-Krankenhaus in Berlin sah sich unter anderem aufgrund seiner Mitgliedschaft im Nationalen AIDS-Beirat ebenfalls nicht in der Lage, als Gutachter tätig zu werden. Dem Vermerk nach wies er in einem persönlichen Gespräch mit dem zuständigen Staatsanwalt darauf hin, daß seiner Überzeugung nach jeder mit diesem Thema befaßte Sachverständige, soweit er in der Bundesrepublik Deutschland tätig sei, entweder von dem Beschuldigten oder dem Anzeigenden abgelehnt werden könnte und auch abgelehnt werden würde, da diese Personen engsten Kontakt zum einen zum BGA, zum anderen aber auch zu den verschiedensten Firmen, Krankenkassen oder Hämophilieverbänden hätten.

In Anlehnung an die Einstellungsverfügung der Staatsanwaltschaft Berlin verfaßte auch die Staatsanwaltschaft Bonn die Einstellung ihres inhaltlich gleichgelagerten Ermittlungsverfahrens gegen den Leiter der Gesundheitsabteilung im Bonner Ministerium, Prof. Dr. Manfred Steinbach.

2.7.2.2.4 Sachverständigenladung von Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann

Schließlich hat der Untersuchungsausschuß bei seiner Beweiserhebung zur Entwicklung des Kenntnisstandes über den AIDS-Erreger in bezug auf die Sachverständigenladung von Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann selbst erfahren müssen, wie außerordentlich schwierig es ist, anerkannte Sachverständige aus diesem speziellen Fachgebiet für eine Gutachtenerstellung zu gewinnen, ohne bei den späteren schriftlichen oder mündlichen Ausführungen gewisse Befangenheitsumstände befürchten zu müssen.

Die vorgenannten Beispiele einer fast als „Sachverständigen-Blockade" zu bezeichnenden und für den Rechtsstaat sehr beunruhigenden Tatsache waren nach Ansicht der Ausschußmitglieder so gravierend in ihren Auswirkungen, daß der Untersuchungsausschuß nicht umhin kam hierüber zu berichten. Die Probe aufs Exempel, was in dem engen Kreis der hier sachverständigen Medizinwissenschaftler schwerer wog, ihre sachlichen Differenzen oder ihre kollegiale Solidarität ergab eindeutig den Ausschlag für letzteres.

2.7.2.3 Rechtliche Probleme bei der gerichtlichen Durchsetzung von Ansprüchen

Allein vor dem oben geschilderten Hintergrund war es für die Betroffenen außerordentlich schwierig ein prozessuales Verfahren anzustrengen. Wer trotz alledem die gerichtliche Klärung der zivil- und/oder

strafrechtlichen Verantwortlichkeiten begehrte, mußte feststellen, daß die HIV-Infektion und die Krankheit AIDS eine Fülle rechtlicher Problemfelder zur Folge hatten, die überwiegend zu Lasten der Betroffenen gingen. Im folgenden sollen deshalb unter Berücksichtigung der unter 2.6 festgehaltenen haftungrechtlichen Voraussetzungen die wesentlichen Fragen der prozessualen Geltendmachung von Ansprüchen im Zusammenhang mit der Verabreichung von HIV-kontaminiertem Blut und Blutprodukten dargelegt werden.

2.7.2.3.1 Das Problem beim materiellen Schadensersatz

Für Schadensersatzansprüche in Folge von Arzneimittelschäden gelten grundsätzlich sowohl die Vorschriften des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) als auch die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (AMG). Nach dem BGB sind Schmerzensgeldansprüche möglich, wenn einem Hersteller ein individuell zurechenbares Verschulden nachzuweisen ist.

Demgegenüber ist der Nachweis des Vorliegens der Voraussetzungen für die Gefährdungshaftung nach § 84 AMG für einen Anspruchsteller grundsätzlich günstiger. Da die Haftung nach dem AMG allerdings auf materielle Schäden beschränkt ist, hat dies vorliegend die Konsequenz, daß, wenn der Schadensersatz rein nach dem AMG ausgerechnet wird, viele Infizierte keinen oder kaum einen im Sinne der §§ 84ff. AMG erstattungsfähigen materiellen Schaden haben. Das hängt mit dem heimtückischen Verlauf der AIDS-Erkrankung zusammen. Nach Aussage von Rechtsanwalt Schulte-Hillen vor dem Untersuchungsausschuß waren 1987/88 die Betroffenen häufig bis kurz vor dem Tod arbeitsfähig, so daß insbesondere der Ersatz des Verdienstausfalles durch Krankheit oft gar nicht zum tragen kam. Dies gilt auch heute, wenn der Betroffene bis kurz vor dem Tod einer Arbeit nachgehen kann. Hinzu kommt noch, daß durch unser soziales Netz fast alles für die Dauer von anderthalb Jahren von anderen Leistungsträgern aufgefangen wird, wie z. B. durch die Lohnfortzahlung im Krankheitsfall und die Gewährung einer Berufsunfähigkeits- oder Erwerbsunfähigkeitsrente.

Wie der mit der Schadensregulierung beauftragte Rechtsanwalt Schulte-Hillen bei seiner Zeugenvernehmung ausgesagt hat, habe eine Berechnung des rein materiellen Schadens (insbesondere des Verdienstausfalls) bei den Blutern im Schnitt einen Betrag von ca. 15000 DM ergeben. Dies traf allerdings für die Vielzahl von Kindern, Schülern und Studenten unter den HIV-infizierten Hämophilen grundsätzlich nicht zu, da diese in der Regel keinen Verdienstausfall geltend machen konnten.

Eine solche rein materielle Absicherung der Betroffenen erscheint bei schwerwiegender Beeinträchtigung der Gesundheit in der Regel ungenügend. Wenn man außerdem bedenkt, daß ein eigentlicher Schadensausgleich bei einer solchen Erkrankung ohnehin nicht möglich ist, weil er weder zu heilen noch zu restituieren vermag, scheint ein spezialgesetzlicher Ausgleich des immateriellen Schadens — durch „Schmerzensgeld" nach billigem Ermessen — ohnehin als die einzig angemessene Reaktion auf enttäuschtes Vertrauen der Verbraucher.

Der Sachverständige Prof. Dr. Deutsch hat hierzu in der gemeinsam mit dem Gesundheitsausschuß durchgeführten Anhörung ausgeführt:

> „Die Arzneimittelhaftung ist keine normale Produzentenhaftung. Der Verbraucher verbindet mit dem Arzneimittel mehr als mit einem sonstigen normalen Produkt; nämlich Hoffnung für seine Gesundheit. Wenn diese Hoffnung enttäuscht wird, schlägt sich der Schaden im allgemeinen nicht nur im materiellen Bereich, sondern auch im seelischen und Empfindungsbereich nieder. Dieser Bereich wird weitgehend vom Schmerzensgeld, vor allen Dingen in der Ausgleichsfunktion, abgedeckt. Wenn in der ... Gefährdungshaftung ... irgendwo Schmerzensgeld in der Ausgleichsfunktion angebracht ist, dann gilt das für den Bereich der Arzneimittelhaftung nach § 84 AMG."

2.7.2.3.2 Das Problem der Sekundärinfektionen

Eine höchstrichterliche Entscheidung, ob es für die Opfer von Sekundärinfektionen wie Ehegatten, Kinder, Lebenspartner und sonstige Kontaktpersonen überhaupt nach dem AMG einen Schadensersatzanspruch gibt, steht noch aus. Den generellen Ausschluß von Ansprüchen Sekundärinfizierter hält der Untersuchungsausschuß für problematisch, und er sieht deshalb bezüglich des Kreises der nach dem AMG Anspruchsberechtigten dringenden Klärungsbedarf.

2.7.2.3.3 Das Problem des Kausalitätsnachweises

Da eine HIV-Infizierung auf verschiedenen Wegen möglich ist und die Infektion zudem häufig erst spät erkannt wird, kann der Infizierte oft nur schwer den für einen Schadensersatzanspruch erforderlichen Beweis führen, daß der von ihm in Anspruch genommene Schädiger tatsächlich die Infektion verursacht hat. Dies gilt selbst dann noch, wenn er sich des sog. Anscheinsbeweises bedient (vgl. oben 2.6.1.1.8), da dieser nur eine Beweiserleichterung und keine Beweislastumkehr bewirkt. Meist waren die betroffenen Hämophilen schon nicht in der Lage, den genauen Infektionszeitpunkt festzustellen. In der Regel wußten sie nur, daß sie ab irgendeinem Zeitpunkt seropositiv getestet waren.

Noch schwieriger ist die Beweisführung bei sogenannter alternativer Kausalität, also bei Verabreichung mehrerer Arzneimittel unterschiedlicher Hersteller. Nach Aussage aller an den Entschädigungsregelungen Beteiligten waren bei den meisten Blutern Präparate mehrerer Hersteller angewandt worden; der Anteil derjenigen, die nur ein Medikament bekommen haben, lag nur bei ca. einem Drittel.

Steht aber lediglich fest, daß eines von mehreren verabreichten Präparaten mehrerer Hersteller HIV-verunreinigt gewesen sein muß, weil ein anderer Infek-

tionsweg als über Faktor-Präparate auszuschließen ist, bleibt die Identität des verunreinigten Präparates unklar. Dann greift die Beweiserleichterung des § 830 Abs. 1 Satz 2 BGB (s. o. 2.6.1.1.4) nicht ein.

Ein weiteres Problem beim Kausalitätsnachweis ergibt sich aus folgendem:

Bei den bis zu 10 000 Einzelspenden umfassenden Pools zur Herstellung der Faktorkonzentrate kann zwar davon ausgegangen werden, daß die vor HIV-Antikörper-Testung der Spender hergestellten Präparate, bei denen keine zusätzlichen, wirksamen Virusinaktivierungsmaßnahmen durchgeführt wurden, mit Einzug der HIV-Infektion in die Spenderpopulation potentiell mit infektiösem HIV verunreinigt waren.

Für die Bestimmung des Infektionszeitpunkts, insbesondere für die Beantwortung der Frage, warum nicht jeder Patient, der das Präparat einer HIV-kontaminierten Charge erhalten hat, auch tatsächlich infiziert wird, sind jedoch die Unterschiede in der verabreichten Dosis, in der Verteilung des infektiösen Virusmaterials pro Charge, sowie die unterschiedliche Empfänglichkeit des Patienten zu berücksichtigen:

— Auf die Korrelation zwischen HIV-Seroprävalenz und verabreichter Faktor VIII-Menge hatte Dr. Eberle bereits auf dem 16. Hämophilie-Symposium 1985 hingewiesen (Chronologie, Hrsg.: W. Schramm, S. 374 f.; vgl. 2.2.3.3).

— Das besondere Problem der Verteilung des Virusmaterials in den einzelnen Chargen der Faktor-Konzentrate hatten Prof. Gürtler et al. auf einem Vortrag anläßlich des 3. Rundtischgespräches 1986 deutlich gemacht und dabei besonders auf das Problem der Trockenhitzeinaktivierung hingewiesen (a. a. O., S. 463 ff.; vgl. 2.4.2.5.1).

— Zur Erläuterung des Problems der Empfänglichkeit des Patienten ist darauf hinzuweisen, daß offensichtlich nicht jede Behandlung mit PPSB der kontaminierten Biotest-Charge 1601089 (vgl. 2.4.2.6.5) zur Entwicklung von HIV-Antikörpern als Zeichen einer angegangenen Infektion führte.

2.7.2.3.4 Das Problem der Grau- oder Parallelimporte

In diesem Zusammenhang kommt als zusätzliches Problem die Tatsache hinzu, daß nach den Aussagen der Vertreter der pharmazeutischen Industrie und der Versicherungswirtschaft damals in erheblichem Umfang aus dem Ausland importierte Präparate (sogenannte Grau- oder Parallelimporte) zur Anwendung kamen, obwohl sie von nicht versicherten Arzneimittelherstellern in den Verkehr gebracht worden waren. Der Anteil solcher Parallelimporte wird von den Pharmaherstellern und der Versicherungswirtschaft auf zeitweilig 15 bis 20 % geschätzt. Diese Tatsache des fehlenden Versicherungsschutzes ist zwar eine Straftat nach § 96 Nr. 14 AMG, jedoch mit der für den Betroffenen schwerwiegenden Folge, daß er, wenn die Firma nicht mehr besteht, keinerlei Möglichkeit gehabt hätte, auf zivilrechtlichem Weg einen Anspruchsgegner festzumachen.

2.7.2.3.5 Das Problem der lückenhaften Dokumentation

Darüber hinaus ergab sich aus der Zeugenvernehmung der Betroffenen und der an den Schadensregulierungen beteiligten Vertreter der Hämophilieverbände, der pharmazeutischen Industrie und der Versicherungswirtschaft, die durch eigene Erkenntnisse des Untersuchungsausschusses bestätigt sind, daß damals die Dokumentation in einigen Kliniken und Behandlungszentren teilweise sehr unzureichend war. Es hing häufig vom Zufall ab, ob ein Patient überhaupt nachweisen konnte, welches Präparat er in welchen Zeiträumen bekommen hatte. Vielfach fehlten in den oft nur lückenhaft geführten Dokumentationsunterlagen zumindest die Chargennummern, manchmal auch die Hersteller.

2.7.2.3.6 Das Problem der PPSB- und Transfusionsfälle

Im Gegensatz dazu stehen die PPSB- und Transfusions-Fälle, bei denen der Infektionszeitpunkt meist auf den Tag genau festgelegt werden kann, wenn anläßlich einer Operation oder eines sonstigen medizinischen Eingriffs ein PPSB-Präparat oder eine Bluttransfusion erfolgt ist.

In den PPSB-Fällen lag und liegt allerdings auch heute noch die Schwierigkeit darin, die tatsächliche Verabreichung eines bestimmten Präparates überhaupt nachzuweisen. Wie der Rechtsbeistand des Hämophilieverbandes, Rechtsanwalt Schulte-Hillen, bei seiner Vernehmung anhand mehrerer Beispiele dargelegt hat, hängt das damit zusammen, daß die Anästhesieprotokolle nicht ordentlich geführt werden, insbesondere, daß die Gabe eines PPSB-Produktes zum Teil nicht vermerkt wird. Denn wenn es sich um einen Kassenpatienten handelt, ist dies im Behandlungstagessatz eingeschlossen und erscheint somit auf keiner Rechnung. Nur bei Privatpatienten gelingt meist der Nachweis, weil es in der hier üblichen Einzelabrechnung besonders ausgewiesen wird. In den anderen Fällen war es in der Regel sehr schwer und bedurfte geradezu detektivischer Kleinarbeit, die notwendigen Auskünfte und Unterlagen von den Kliniken zu erhalten. Nach den Angaben der bei den Entschädigungsregelungen Beteiligten liegt gerade in diesen Fällen, in denen es durch Bluttransfusion oder PPSB-Gabe zu einer HIV-Infektion gekommen ist, noch eine hohe Dunkelziffer.

2.7.2.3.7 Das Problem des Verschuldens beim Schmerzensgeldanspruch

Nach den ausführlichen Schilderungen des Rechtsbeistandes des Hämophilieverbandes, Rechtsanwalt Schulte-Hillen, sei es in den damaligen Fällen aufgrund der für den Anspruchsteller schwierigen Beweislage nahezu unmöglich gewesen, den Herstellern ein individuell zurechenbares Verschulden nachzuweisen. Den prozeßwilligen Betroffenen sei

daher nachdrücklich von einer derartigen Klage abgeraten worden.

2.7.2.4 Zusammenfassung

Auf Grund der oben aufgezeigten tatsächlichen Probleme und der besonderen Schwierigkeiten bei der Beweisführung im Rahmen der gerichtlichen Geltendmachung von Ansprüchen sowie der aufgezeigten Defizite der einschlägigen gesetzlichen Anspruchsgrundlagen ist der Untersuchungsausschuß zu der Feststellung gelangt, daß es in der damaligen Zeit für einen HIV-Infizierten außerordentlich schwierig, wenn nicht sogar unmöglich war, einen Schadenersatzanspruch gerichtlich durchzusetzen. Gleiches ist für den Untersuchungsausschuß auch anhand der mit Beweisbeschluß 12-37 beigezogenen Gerichtsakten der von den Krankenkassen gegen die pharmazeutischen Unternehmen beim Landgericht Kleve unter dem Aktenzeichen — 4 0 211/89 — und beim Landgericht Heidelberg unter dem Aktenzeichen — 3 0 257/88 — geführten Zivilverfahren, die ebenfalls aus Beweisgründen abgewiesen wurden, feststellbar gewesen.

2.7.3 Abfindungsvergleiche

Es liegt nicht in der Zuständigkeit des Untersuchungsausschusses, die Abfindungserklärungen abschließend rechtlich zu bewerten. Dieses bleibt im Einzelfall der ordentlichen Gerichtsbarkeit vorbehalten. Der Untersuchungsausschuß hält jedoch in diesem Zusammenhang die Berücksichtigung der folgenden Überlegungen für angezeigt:

Die Wirksamkeit der von Arzneimittelherstellern und ihren Haftpflichtversicherern einerseits und den Hämophilieverbänden andererseits 1987/88 verhandelten Abfindungserklärung, wie sie in der Folgezeit mit identischem Wortlaut Inhalt aller Einzelfallregulierungen geworden ist, begegnet Zweifeln. Die beiderseitigen rechtlichen Beurteilungen des schadensstiftenden Geschehens lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Hersteller trugen vor, sie hätten zu jeder Zeit alle nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis möglichen und notwendigen Maßnahmen zur Sicherheit ihrer Produkte, insbesondere in den Bereichen Screening, Testung und Inaktivierung getroffen, so daß ihnen beim Inverkehrbringen von Plasmaderivaten kein Verschuldensvorwurf (§ 823 BGB) gemacht werden könne.

Selbst bei Zugrundelegung der heutigen Erkenntnisse über die AIDS-Krankheit — zurückbezogen auf das seinerzeitige Inverkehrbringen — bleibe die nach § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG gebotene Abwägung der schädlichen Nebenwirkungen mit dem therapeutischen Nutzen positiv. Der Verzicht auf die Anwendung von Plasmaderivaten (Faktor VIII) hätte mangels verfügbarer Alternativen den raschen Verblutungstod oder zumindest schwerste Verkrüppelungen der Bluterkranken zur Folge gehabt. Bis Mitte der 80er Jahre sei schon deshalb auch eine Haftung nach § 84 Satz 1 AMG nicht zu begründen. Außerdem ermangele es überwiegend der haftungsbegründenden Kausalität, da rund 60 % der Patienten Präparate von zwei oder mehr Herstellern verabreicht erhalten hätten. Schließlich seien die Hersteller insoweit nicht passiv legitimiert, als rund „15 bis 20 %" der Präparate als „graue" Importe ohne Deckungsvorsorge in den Verkehr gekommen seien.

Die Hämophilenverbände und ihre anwaltschaftlichen Vertreter behaupteten zwar demgegenüber, die Hersteller hätten es an der gebotenen Anstrengung zur Entwicklung virusinaktivierender Verfahren fehlen lassen, da „schon im Jahre 1978 Methoden bekannt waren, Faktor VIII- und Faktor IX-Präparate so zu bearbeiten, daß in ihnen enthaltene Viren vernichtet wurden" (Sachstandsbericht RA Schulte-Hillen, Mai/Juni 1987, S. 7). Der Vorwurf vorsätzlicher oder grober Pflichtverletzung wurde nicht erhoben, von Strafanzeigen abgeraten und die Durchführung langwieriger Zivilprozesse als „letzte Notbremse" bezeichnet; es wäre „nicht ganz einfach", die Argumente der Hersteller „zu widerlegen" (Situationsbericht RA Schulte-Hillen vom 10. Dezember 1987, S. 3f.).

2.7.3.1 Die Verhandlungen zwischen den Haftpflichtversicherern und den Hämophilen

„In Kenntnis der Tatsache, daß die Deutsche Hämophilie-Gesellschaft Hamburg zur globalen Regelung von Ansprüchen HIV-infizierter Hämophiler tätig" war, hatte die DHG 1987 von ihren Mitgliedern die Vollmacht erhalten, diese persönlich wegen ihrer Rechtsansprüche zu vertreten; die DHG sollte insbesondere berechtigt sein, „Gespräche ... zur Herstellung ... einer Globallösung ... zu führen", der zuzustimmen sich die Vollmachtgeber ausdrücklich vorbehalten hatten. Der Umfang dieser Vollmachten war erkennbar und widerruflich auf Verhandlungen über eine als „Stiftung" angestrebte Globallösung unter Einschluß von Schmerzensgeldansprüchen angelegt (vgl. BT-Drucksache 11/782 S. 20) Diese jedoch war nicht realisierbar.

Die Versicherer boten nach „Verhandlungen" Einzelfallregelungen „nach Maßgabe des Arzneimittelgesetzes" an, wozu sie sich gegen Abfindungserklärung bis zum 31. Dezember 1988 bereit erklärten.

Mit Sachstandsbericht vom 10. Dezember 1987, 3/A, hatte Rechtsanwalt Schulte-Hillen das „Angebot" der Versicherer zusammenfassend erläutert:

„1. Die Versicherer erklären sich bereit, die Schäden ... auf der Grundlage des AMG abzuwickeln.

2. Sie sichern hierbei Großzügigkeit ... sowohl in der Ermittlung der Schadenshöhe wie auch der beizubringenden Beweise zu.

3. Die Infizierung mit HIV-Viren ... wird als Erkrankung anerkannt.

4. Die Abwicklung erfolgt in jedem Fall durch Einzelverhandlung.

5. Die Zahlung eines ... Sockelbetrages bzw. Schmerzensgeldes wird abgelehnt."

Zur rechtlichen Seite bemerkte er ausdrücklich, „daß ein Schmerzensgeldbetrag nicht gezahlt wird." Die höchste hierfür (seinerzeit) zugesprochene Summe liege bei ca. 300 000 DM. „Im Vergleichsfalle ohne Prozeß hätte man sich wahrscheinlich bei 50 % getroffen, was eine Summe von 150 000 DM ausmachen würde". Das Entgegenkommen der Versicherer bestehe zum einen darin, daß der Beweis, welches Präparat den Schaden hervorgerufen habe, nicht verlangt werde. Dieser Nachweis brächte im Falle des Einsatzes mehrerer Arzneimittel große Schwierigkeiten mit sich, da „nur die erste Infizierung" ursächlich sei. Außerdem wäre der Einwand der Hersteller, sie hätten frei von Schuld gehandelt, „nicht einfach" zu widerlegen. Die Versicherer würden keine Rechtsverpflichtung „anerkennen", sondern im Prozeßfalle entgegenhalten, daß „weder ... nach BGB ... noch nach dem AMG" Ansprüche bestünden.

In seinerzeitigen Schreiben an seine Mandanten — z. B. auch im Falle eines nachweislich nach dem 8. Oktober 1984 erstmalig mit Faktor VIII (kein „Behring HS", nur ein Präparat) behandelten, seit 1986 HIV-positiven Kleinkindes mit schwerer Hämophilie A (D. S., geboren am 2. April 1984 in Hamburg) — hat Rechtsanwalt Schulte-Hillen ausgeführt, ein Verschulden der pharmazeutischen Industrie „haben wir bisher nicht nachweisen können" (Schreiben vom 1./3. September 1988 3/E an die Eltern). Eine unter dem Begriff „Vermehrung der Bedürfnisse" (§ 87 AMG) angebotene Zahlung (von in diesem Falle 45 000 DM) und Abfindung „analog" dem Arzneimittelgesetz sei „ausgesprochen großzügig", zumal eine Klage lange Jahre dauern und insgesamt in drei Instanzen „ca. 100 000 DM" kosten könne (Sachstandsbericht 10. Dezember 1987, S. 3).

Im März 1988 empfahl die DHG ihren Mitgliedern (notgedrungen), auf das „Angebot" einzugehen „mit dem Blickwinkel darauf, daß so jedem HIV-Positiven der lange Prozeßweg erspart bleibt" und weil auf diese Weise auch die Fälle ungeklärter Kausalität und nicht versicherter Pharmaunternehmen regelbar wären (HUK-Pressemitteilungen vom 31. März und 14. Mai 1987; DHG-Mitglieder Rundschreiben vom Oktober 1987 und 7. März 1988).

„Unter Aufrechterhaltung der gegenseitigen Standpunkte" — so der HUK-Verband in seinem Schreiben vom 30. Mai 1994, Seite 5 an den Untersuchungsausschuß — konzipierten die Beteiligten schließlich eine Abwicklung auf der Basis einer „unterstellten" AMG-Haftung für „alle" Infektionsfälle gegen Abfindungserklärung nach Maßgabe bestimmter Bemessungsfaktoren.

Die Abfindungserklärung hat folgenden Wortlaut:

„Wir, Eheleute ....
erklären uns für alle Ersatzansprüche, die von uns oder unseren Rechtsnachfolgern und von den durch uns gesetzlich vertretenen Personen gegen

1) (Hersteller X) ....

2) dessen Haftpflichtversicherer ....

3) andere pharmazeutische Unternehmen, die Gerinnungsfaktorpräparate und sonstige Blutprodukte hergestellt oder in den Verkehr gebracht haben, sowie deren Haftpflichtversicherer,

4) jeden anderen Dritten, sofern er als Gesamtschuldner in Betracht kommt,
geltend gemacht werden können, gegen Zahlung eines Betrages in Höhe von .... DM (in Worten ....)

für vollständig und endgültig abgefunden. Dies gilt auch für alle nicht vorhersehbaren Schäden und Spätfolgen. Uns ist bekannt, daß mit der Zahlung kein Anerkenntnis einer Haftung verbunden ist. Unsere behaupteten Ansprüche sind weder abgetreten noch gepfändet.

Die Abfindung bezieht sich nicht auf behauptete Ansprüche, die kraft Gesetzes — wie etwa § 116 SGB X — auf Sozialversicherungsträger übergehen könnten."

Die Beweisaufnahme hat für den Ablauf der Regulierungen folgendes Muster ergeben:

Zur Aufnahme der Einzelverhandlungen wurden dem Anwalt zunächst die ausgefüllten Fragebögen und weitere für die Berechnung der Schadenshöhe erforderliche Unterlagen übersandt. Sodann meldete der Rechtsanwalt die Ansprüche an und handelte mit dem Versicherer die Berechnung und die Zusammensetzung der Höhe der an die Betroffenen zu zahlenden Summen nach Maßgabe des vorgesehenen Regulierungsrahmens aus, woran die Betroffenen selbst in aller Regel nicht teilgenommen haben.

Nach zügiger Einigung auf einen Betrag erhielten die Mandanten von ihrem Rechtsanwalt das „gemeinsam mit der Versicherung erarbeitete ... Angebot" mitgeteilt. Dem Untersuchungsausschuß ist bislang kein Fall bekannt, in dem ein Rechtsanwalt geraten hätte, das Angebot abzulehnen; in der Regel wurde bemerkt, für ein besseres Angebot seien „keine Chancen" zu sehen.

Die Antragsteller hatten sodann „in eigener Verantwortung zu entscheiden, ob sie auf dieser Basis abwickeln" oder Klage erheben wollten (Sachstandsbericht vom 10. Dezember 1987, S. 2f.), mit in jedem Falle dem ausdrücklichen Hinweis, die Annahme — d. h. die Unterzeichnung und Zurücksendung der Abfindungserklärung — habe zur Folge, daß sie „auf alle weiteren Ansprüche verzichteten". Eine Nachforderung gebe es bei Annahme des Angebots nicht (Schreiben von Rechtsanwalt Schulte-Hillen vom 7. September 1988; ebenso zum äußeren Ablauf Schreiben der IGH e. V. vom 29. Mai 1994, Mat A 12-362); lediglich die Gebühren des Anwalts würden von der Versicherung noch als gesonderte Schadensposition übernommen.

Sämtliche bis Ende 1992 abgeschlossenen 1 239 Einzelregulierungen sind gegen Unterschrift der vorformulierten Abfindungserklärungen erfolgt. Der Untersuchungsausschuß konnte nicht feststellen, daß ihr Inhalt je zur Disposition freigestellt worden wäre. Gleiches gilt für die Bemessungsgrundlagen der jeweiligen Entschädigungsbeträge (vgl. dazu HUK-Schreiben vom 30. Mai 1994, S. 5). Der Rahmen war und blieb abgesteckt mit den 1988 gesetzten Regula-

rien, die zu akzeptieren waren oder auch nicht — mit der bis dahin eher theoretischen Alternative, „aufgrund der persönlichen Einzellage" Klage gegen die Hersteller zu erheben (DHG-Rundschreiben 3/88).

2.7.3.2 Wirksamkeit der Abfindungsverträge

2.7.3.2.1 Der Vergleich

Die Wirksamkeit der Abfindungsverträge richtet sich nach § 779 Abs. 1 2. Halbsatz BGB (gesetzlicher Sonderfall des Fehlens der Geschäftsgrundlage).

Ein Vergleich ist ein feststellender schuldrechtlicher Vertrag mit der Besonderheit des gegenseitigen Nachgebens und setzt sich aus Verzicht (§ 397 BGB) und Anerkenntnis (§ 781 BGB) zusammen. Mit dem Vergleich vermeiden die Parteien die dem Recht entsprechende Entscheidung, die nur Alles oder Nichts geben kann, und wird der Streit oder die Ungewißheit der Parteien über ein (Ausgangs-) Rechtsverhältnis beseitigt (§ 779 BGB).

Unbeschadet denkbarer Fragen (vgl. BGH LM § 249 (Hd) BGB Nr. 13; Staudinger-Marburger, 12. Aufl., § 779 BGB RdNr. 24) handelt es sich bei dem „Angebot" nicht um eine „einseitige Abrechnung" von Schadensfällen, sondern ihrem objektiven Gehalt nach um eine auf den Abschluß eines „Vergleichsvertrages" gerichtete Willenserklärung („gegen Abfindungserklärung"), der auf seiten der Verletzten zumindest stillschweigend ein gegenseitiges Nachgeben zugestehender Vergleichswille entspricht.

Im wesentlichen sind sämtliche einzelnen Regulierungen zwischen dem jeweiligen Erstversicherer und den anwaltlich vertretenen Verletzten vereinbart worden. Diese sind „die Parteien" im Sinne des § 779 BGB.

2.7.3.2.2 Die Abfindungserklärungen

2.7.3.2.2.1 Anwendbarkeit des AGBG

Von Haftpflichtversicherern verwendete formularmäßige Abfindungserklärungen dieser Art haben sowohl der VII. Zivilsenat (Urteil vom 25. Oktober 1984 NJW 1985, 970 — ausführlicher wiedergegeben in ZIP 1985, 421 und WM 1985, 59 — mit zustimmender Anmerkung von Löwe, EWiR 1985, 9) wie der VI. Zivilsenat (Urteil vom 17. Dezember 1985, VersR 86, 467) des BGH der Inhaltskontrolle des AGBG (in den entschiedenen Fällen: § 3 und § 9 Abs. 1) unterstellt (zustimmend Palandt-Heinrichs, § 1 AGBG RdNr. 2; Staudinger-Marburger, § 779 BGB RdNr. 53, 62; Rechtsgutachten Prof. Dr. Brüggemeier) und zwar auch dann, wenn nach Eintritt des Versicherungsfalls und nach Vergleichsverhandlungen „gestellt".

Ging es dem Urteil vom 25. Oktober 1984 noch um eine vor Inkrafttreten des AGBG — „in Gegenwart ... in der Kanzlei ... seines Prozeßbevollmächtigten" (!) — unterzeichnete Abfindung vertraglicher (Ingenieurvertrag) Ersatzansprüche, so betraf die Entscheidung vom 17. Dezember 1985 eine nach Inkrafttreten des AGBG mit „Abfindungsvergleich" formularmäßig erklärte Abfindung deliktischer Schmerzensgeldansprüche (Körperschaden infolge Verletzung der Streupflicht der Klinik E. und Behandlungsfehlers des Arztes des Krankenhauses F.) zwischen dem Haftpflichtversicherer der Klinik E. und der Verletzten, für deren Kontrolle sich der VI. Zivilsenat „auch in der Begründung" dem Urteil des VII. Senats „angeschlossen" hatte.

Für den Fall „unwiderruflicher" formularmäßiger „Verzichte" eines Verkehrsteilnehmers auf „eigene Schadensersatzansprüche „gegenüber einer Straßenbahngesellschaft" hat das OLG Karlsruhe (Urteil vom 24. Oktober 1990, NJW 1991, 112f.) unter Hinweis auf das Urteil des BGH vom 25. Oktober 1984 und Wolf-Horn-Lindacher, AGB-Gesetz, 2. Aufl. § 1 RdNrn. 10,11 ebenso festgestellt:

„Auf Verzichtserklärungen, die der Verwender für den anderen Teil vorformuliert, findet das AGB-Gesetz Anwendung, gleichgültig ob sie im Rahmen eines Erlaßvertrages i. S. des § 397 BGB oder eines Vergleichs, § 779 BGB, abgegeben werden, oder ob sie als einseitiges Rechtsgeschäft zu qualifizieren sind" (a. a. O., S. 112).

Nicht der Vergleichswille, sondern allein der Nachweis, daß die Klauseln eines Vergleichs je „im einzelnen ausgehandelt sind", vermag den Verwender von den zwingenden Rechtsfolgen des AGB-Gesetzes freizustellen (ebenso Löwe, a. a. O., mit zutreffendem Hinweis auf die Begründung zum Regierungsentwurf des AGBG, § 1, BT-Drucksache 7/3919, S. 16: „Das Merkmal „Vertragsbedingungen" bedeutet keine unerwünschte Einengung des Anwendungsbereichs; so haben beispielsweise auch schuldrechtliche Verzichtserklärungen in Ausgleichsquittungen vertraglichen Charakter".)

Vergleich (§ 779 BGB) und AGB haben typischerweise „Risikoverteilungen" und „Interessenausgleiche" zum Gegenstand, und nichts spricht dafür, daß in § 779 BGB eine Spezialvorschrift mit Vorrang vor dem späteren AGBG gesehen werden könnte. Im Gegenteil: gerade die vom BGB vorausgesetzte Funktion der Vertragsfreiheit, durch freies Aushandeln zwischen Partnern mit annähernd gleichwertiger Ausgangsposition Vertragsgerechtigkeit herzustellen, bedarf des Schutzes durch das AGBG, um Raum für freies Vergleichen zu schaffen und der Unterwerfung der regelmäßig schwächeren Seite unter vorformulierte, einseitig-unangemessene „Vergleichsbedingungen" entgegenzuwirken.

Lediglich wenn und „soweit" (§ 1 Abs. 2 AGBG) der „Streit oder die Ungewißheit" (§ 779 BGB) konkret einzelne Klauseln oder auch nur einen ihrer Teile betroffen und das Zugeständnis des geschädigten Patienten gerade darin bestanden hätte, sich mit der Klausel-Geltung als inhaltlich aus- und „abgehandelt" einverstanden zu erklären, könnte eine andere Betrachtungsweise angebracht sein. Dieses setzte aber zwingend voraus, daß im Gegenzuge dann auch die Bemessungsgrundlage der Entschädigung wieder uneingeschränkt und unzweideutig zur Disposition gestellt worden wäre und daß der Verletzte seinen behaupteten Anspruch auf Schmerzensgeld erst im Laufe der konkreten Korrespondenz zugunsten des Schädigers aufgegeben hätte, ansonsten es

schon an der Voraussetzung „gegenseitigen Nachgebens" fehlte (Staudinger/Marburger, a. a. O.).

Das objektive Interesse der AMG-Versicherer war — eventueller Konsequenzen im Ausland wegen — jedoch im Gegenteil darauf gerichtet, mit der 1987/88 konzipierten „Rahmenlösung" ein Wiederaufrollen und Offenhalten eben dieses Punktes — Streit oder Ungewißheit über etwaiges „Verschulden und daraus resultierender Haftung auf Schmerzensgeld" — zu unterbinden. Für die (im einzelnen noch nicht überblickte) Vielzahl der anstehenden Regulierungen war es im Ergebnis nur durch Vorformulierung „Allgemeiner Geschäftsbedingungen" möglich, einem „Aushandeln" der Abfindungserklärungen und einer „gründlichen Erörterung" (BGH NJW 1988, 410) im je einzelnen Fall wirksam vorzubeugen. Aus Sicht der AMG-Versicherer war schon der Eindruck zu vermeiden, Streit über „Verschulden" sei nochmals verhandlungsfähig.

Da den AMG-Haftpflichtversicherern die o. g. neue Rechtsprechung des BGH gewißlich nicht unbekannt war, besteht um so weniger Anlaß zu anderer Beurteilung.

Die Abfindungserklärungen selbst sind nach den im AGBG niedergelegten Maßstäben des Rechts der Allgemeinen Geschäftsbedingungen auf Angemessenheit und Zumutbarkeit zu kontrollieren.

2.7.3.2.2.2 Vertragsbedingungen im Sinne des AGBG

Nach der Legaldefinition in § 1 Abs. 1 und 2 findet das AGBG Anwendung auf Vertragsbedingungen, die — vorformuliert für eine Vielzahl von Verträgen — eine Vertragspartei der anderen stellt, und die, ohne daß sie ausgehandelt worden sind, in einen Vertrag einbezogen werden (§ 2 AGBG).

Da Vergleiche nur aufgrund einer „Einigung zwischen Parteien" zustandekommen, sind die in ihnen enthaltenen Abfindungserklärungen Vertragsbedingungen. Diese sind Allgemeine Geschäftsbedingungen, wenn sie nicht für ein konkretes Rechtsgeschäft, sondern als Grundlage und Rahmen für eine Vielzahl gleichartiger Geschäfte mit verschiedenen Vertragspartnern aufgestellt sind, so daß sie beim konkreten Vertragsschluß fertig vorliegen.

Auch diese Voraussetzung ist erfüllt. Die Abfindungserklärung, wie z. B. in den Hämophilie-Blättern 1989 (S. 12) veröffentlicht, war schriftlich vorformuliert mit dem Ziel, gegenüber allen Hämophilen in einer noch nicht bestimmten Vielzahl von Einzelregulierungen eingesetzt zu werden.

Da sämtliche AMG-Haftpflichtversicherer den Abschluß der Abfindungserklärung im Rahmen der einzelnen Regulierungen verlangten, wurde sie der anderen Partei „gestellt".

Die Abfindungserklärungen sind bei Vertragsabschluß durch Unterschriftsleistung auch Vertragsbestandteil geworden, wie es bei sog. Formularverträgen in der Regel — und hier schon den Umständen nach — ipso facto im Sinne des § 2 Abs. 1 AGBG der Fall ist (vgl. Palandt-Heinrichs, § 2 AGBG, RdNr. 8; LG Berlin NJW 1991, 1554).

Aushandeln ist mehr als Verhandeln: davon kann nur die Rede sein, wenn der Verwender (hier: der Haftpflichtversicherer) die Klauseln der Abfindungserklärung inhaltlich ernsthaft zur Disposition stellt und dem Vertragspartner (hier: dem Hämophilen) Gestaltungsfreiheit einräumt mit zumindest der realen Möglichkeit, einzelne Klauseln wie gewünscht zu ändern (zu den Voraussetzungen vgl. Palandt-Heinrichs, § 1 AGBG RdNr. 15—19).

Der Untersuchungsausschuß geht davon aus, daß diese Möglichkeit bei Abschluß der Einzelfallregulierungen nicht bestanden hat. Bei allen bisherigen, fast 1 300 Regulierungen ist die Abfindungserklärung inhaltsgleich Vertragsbestandteil, soweit erkennbar, („Seite 2") geworden, und hat das Interesse der Hämophilen in keinem einzigen Fall in einer Änderung der Abfindungserklärung Niederschlag gefunden. Nach der Rechtsprechung des BGH (NJW 1988, 410) ist mithin nicht zu widerlegen, daß keine der Klauseln der Abfindungserklärung „im einzelnen ausgehandelt" worden ist, weil dieses „in aller Regel ... erkennbare Änderungen des vorformulierten Textes" (BGH, a. a. O.) bewirkt haben müßte.

Daß in manchen Abfindungserklärungen durch angefügte Zusätze auf Wunsch der Antragsteller „Unterhaltsansprüche" offengehalten oder „Beerdigungskosten" vorweg einbezogen worden sind, betrifft lediglich materielle Schadensposten. Der vorformulierte Inhalt der Abfindungserklärung war nicht mehr disponibel, wie deutlich der oben erwähnte Fall eines erstmalig im November 1984 mit Faktor VIII behandelten Kleinkindes erweist. Auch ein „ausführliches Gespräch" würde — wie Rechtsanwalt Schulte-Hillen (Schreiben vom 1. September 1988) den Eltern mitteilte — „an dem Angebot der Versicherung nichts ändern, da hier eine feste Norm entstanden ist". Wenn jedoch selbst dieser Fall „keine Gründe ersichtlich" machte, „die die Versicherung dazu bringen könnten, eine ... Ausnahme zu machen" — was „von der Versicherung den übrigen Geschädigten gegenüber auch kaum zu verantworten wäre" (a. a. O.) — so kann nicht angenommen werden, daß in irgendeinem der Fälle die Abfindungserklärung noch einmal auch nur Gegenstand von Gesprächen geworden ist: sie war und blieb „Vertragsbedingung" im Sinne des AGBG.

Die Beweisaufnahme hat (bis auf die am 19. Februar/8. März 1988 erfolgte Ergänzung hinsichtlich § 116 SGB X) keinen Anhalt ergeben, daß die Einzelheiten der vom HUK-Verband vorgelegten Abfindungserklärung Gegenstand irgendwelcher Erörterung gewesen wären. Ob beispielsweise auch die „Bundesrepublik Deutschland" benannt worden ist, war keinem der Zeugen erinnerlich; lediglich Organpersonen aus dem Kreis der Hersteller wurden als möglicherweise „Dritte" im Sinne der Klausel Nr. 4 erwähnt.

Der Untersuchungsausschuß bezweifelt, daß die Hämophilen-Verbände 1987/88 — was die Abfindungserklärung angeht — jene reale Möglichkeit zur Mitgestaltung erhalten hatten, wie sie für sog. kollektive Allgemeine Geschäftsbedingungen gefordert ist, was

bei der Prüfung der unangemessenen Benachteiligung einzelner im Rahmen von § 9 AGBG von Bedeutung wäre. Dafür wird „Aushandeln" auf Verbandsebene und „Anerkennung als ausgewogen" durch die beteiligten Verkehrskreise vorausgesetzt (vgl. Palandt-Heinrichs, AGBG, § 1 RdNr. 15ff., § 9 RdNr. 11). Aus Sicht der Haftpflichtversicherer und ihrer — benannten und nicht benannten — Interessen waren und sind die Abfindungserklärungen anscheinend eine von der anderen Seite hinzunehmende conditio sine qua non einer „Rahmenlösung" mit vergleichsähnlichem Charakter.

Anderes würde im Ergebnis auch nicht gelten, wenn die 1987 z. B. der DHG von ihren HIV-infizierten Mitgliedern erteilten Gesprächsvollmachten jene berechtigt haben sollte, auch die Modalitäten vergleichsweiser Regelungen — bei Scheitern der „Globallösung" — mit Wirkung für und gegen ihre Mitglieder zu verhandeln. Daß die DHG keine „Vertretungsmacht" — und schon gar nicht „Abschlußvollmacht" — in diesem Sinne hatte, folgt erkennbar für die AMG-Versicherer daraus, daß die DHG lediglich „empfehlen" konnte, auf deren „Angebot" zu deren Bedingungen einzugehen, ohne daß selbst die Voraussetzungen für ein kollektives „Aushandeln" von Allgemeinen Geschäftsbedingungen vorgelegen hätten: die AMG-Versicherer waren auch auf dieser Ebene nie bereit, ein „Verschulden" und demzufolge „Schmerzensgeldansprüche" zur Disposition zu stellen. Vertragsrechtlich verbindlich und wirksam konnten die Bedingungen nur und ausschließlich durch und aufgrund der Einzelregulierungen werden, was auch dem „Wunsch der Haftpflichtversicherer" (Schreiben vom 30. Mai 1994, S. 6) entspricht, die Hämophilen durch einen „Rechtsanwalt ihres Vertrauens" jeweils vertreten zu sehen.

2.7.3.2.2.3 Auslegung der Klauseln der Abfindungserklärung

Unter Berücksichtigung der dem Untersuchungsausschuß erkennbaren Gesamtumstände und der in Betracht kommenden Auslegungsregeln scheinen dem Untersuchungsausschuß zwei Auslegungen der Klauseln rechtlich vertretbar:

Entweder:

- Unwiderruflich endgültige Abfindung aller Ansprüche wegen Vermögensschäden, gleich gegen wen, auf welcher Rechtsgrundlage und für welches Verschulden;
- mit Offenheit für Nichtvermögensschäden für den erklärtermaßen unerwarteten Fall eines begründbaren Verschuldens der pharmazeutischen Unternehmen.

Oder:

- Unwiderruflich endgültige Abfindung gerade sämtlicher Nichtvermögensschäden, gleich von wem, auf welcher Rechtsgrundlage und für welches Verschulden sie zu ersetzen wären;
- mit Offenheit allenfalls einer Anpassung des Ausgleichs der Vermögensschäden für den Fall eines Abweichens der tatsächlichen von den gemeinsam erwarteten Schadensverläufen.

Für beide Auslegungen sprechen objektiv beachtliche Gründe, deren Gewichte sich mit dem Zeitpunkt der Betrachtung verschieben.

Die erste Auslegung entspräche der seinerzeit einhellig herrschenden Überzeugung in veröffentlichter Wissenschaft, Rechtslehre und administrativer Darstellung. Selbst die Hämophilen hatten innerlich ihre Infektion als schicksalhaftes Verhängnis akzeptiert; es gab kaum Vorwürfe an Ärzte und Hersteller. Die AMG-Versicherer hatten genügend außervergleichliche „pharmapolitische" Gründe zur Kulanz, mit der Rechtlosstellungen nicht verträglich sind.

Nach heutigen Erkenntnissen ist die Möglichkeit von Fahrlässigkeit nicht mehr auszuschließen. Aus Sicht der Klauselverwender läge nun die zweite Auslegung näher — was allerdings impliziert, die Haftpflichtversicherer wären nicht rückhaltlos bereit, für begründbare Ersatzansprüche an Gesundheit und Leben Arzneimittelgeschädigter einzustehen! Auf der anderen Seite wäre auszuschließen, die Hämophilen seien derartigen Abfindungen auch nur näherzutreten bereit: Heute ginge es ihnen um ihr begründetes Recht.

2.7.3.2.2.3.1 Beschränkung auf Vermögensschäden

Die Auslegung von Allgemeinen Geschäftsbedingungen richtet sich unter Berücksichtigung ihrer Eigenart grundsätzlich nach den allgemeinen Regeln der §§ 133, 157 BGB. Maßgebend sind der objektive Inhalt und der typische Sinn der Klausel, wie er als generelle Lösung des in einer Vielzahl von Fällen wiederkehrenden Interessengegensatzes angemessen ist, es sei denn, die Parteien hätten der Klausel individuell übereinstimmend eine abweichende Bedeutung beigelegt (§ 4 AGBG). Nach dem Prinzip der (gerade) dem (Arzneimittel-) Verbraucher günstigsten Auslegung (vgl. Palandt-Heinrichs, § 5 AGBG, RdNrn. 8 ff.) darf im Zweifel die Klausel den Verbraucher nicht mehr als eben noch erträglich benachteiligen und Hersteller sowie Haftpflichtversicherer nicht mehr als unbedingt erforderlich schützen.

Dem „buchstäblichen Sinne des Ausdrucks" (§ 133 BGB) nach könnten die Abfindungserklärungen auch immaterielle Schäden betreffen („alle Ersatzansprüche ... für alle ... Schäden"). Im Kontext der Rahmenlösung wäre ebenso vertretbar, als Gegenstand der Abfindungserklärungen die angebotene „Entschädigung nach Maßgabe des Arzneimittelgesetzes" (Pressemitteilung der Koordinierungsstelle des HUK-Verbandes vom 14. Mai 1987 und übereinstimmend DHG-Rundschreiben von Oktober 1987: Abwicklung „lediglich nach dem Arzneimittelgesetz" ohne „Sockelbetrag") zu verstehen; desgleichen nach anderen Erklärungen des HUK-Verbandes (Stellungnahme vom 1. Februar 1993 zur öffentlichen Anhörung des Gesundheitsausschusses, S. 2: „vereinbart wurden ... Einzelfallbehandlung der materiellen Ansprüche im Rahmen des AMG"; Schreiben des GDV vom 17. Dezember 1993 an den Bundeskanzler, S. 2: „Die Entschädigungen ... dek-

ken die materiell-rechtlichen Schadensersatzansprüche ab"), zumal schon der Eindruck, Schmerzensgeld könne in die Kalkulation vergleichsweise eingeflossen sein, nicht erweckt werden sollte.

Damit stimmte überein, daß pharmazeutische Unternehmer und Haftpflichtversicherer seinerzeit erklärten, es „stehe fest", daß „keinerlei Verschuldensvorwurf gemacht werden kann" und daß von Rechts wegen schon gemäß § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG, aber selbst wenn, so ganz überwiegend wegen § 84 Satz 1 AMG („infolge") nicht einmal Ansprüche aus Gefährdungshaftung begründbar seien.

Für sich allein zureichende Gründe der Rahmenlösung waren — worüber eine „Aktennotiz" vom 1. Juni 1987 über ein BPI- „internes Vorgespräch" (vgl. DHG-Schreiben vom 6. Juni 1994, Anlage 4) vom 15. Mai 1987 Aufschluß gibt — einerseits die Befürchtungen des BPI-Hauptgeschäftsführers, ansonsten „müsse mit für die Pharmaindustrie negativen Konsequenzen ... des Gesetzgebers ... gerechnet werden", aber andererseits auch die aus einer „Unterredung mit dem Bundesverband der Ortskrankenkassen" herrührende konkrete Erwartung, die „öffentlich-rechtlichen Leistungsträger" könnten zu einem koordinierten „Verzicht auf Ansprüche aus § 116 SGB bereit" sein. Mit Schreiben vom 31. März 1987, Nr. A II 3 (2) St, an die Bundesministerien für Jugend, Familie und Gesundheit sowie für Arbeit und Sozialordnung sowie den BPI hatte der AOK-Bundesverband zwar „vorsorglich ... auf mögliche Ansprüche" der Krankenkassen in Höhe von „ca. 400 Mio. DM" als deren Schaden nach §§ 84ff. AMG „aufmerksam" gemacht, aber dann dem BPI gegenüber zum Ausdruck gebracht, ein AOK-Verzicht sei „nicht völlig undenkbar", worüber nach einem Vermerk des AOK-Bundesverbandes vom 10. Juli 1987 (II 3 (1) St) die vom BPI unterrichteten Versicherungsunternehmen „sehr erstaunt gewesen" seien.

2.7.3.2.2.3.1.1 Krankenkassen

Für die Krankenkassen wäre es mehr als peinlich gewesen, sich an den Versicherungsleistungen schadlos zu halten. Da ein vorab erklärter Verzicht im Hinblick auf § 76 Abs. 2 SGB IV, §§ 20 Abs.1 Satz 2, 66 SGB V und § 116 SGB X durchgreifenden öffentlichrechtlichen Bedenken begegnet wäre, bedurfte es erst Versuche klageweiser Durchsetzung, bis am 12. Juli/7. Dezember 1990 sämtliche gesetzliche Krankenkassen — Allgemeine Ortskrankenkassen (AOK), Innungskrankenkassen (IKK), Betriebskrankenkassen (BKK), Landwirtschaftliche Krankenkassen (LKK), Bundesknappschaft (BKn), Seekasse sowie die Ersatzkassen Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) und Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e. V. (AEV) — sich den „AMG-Versicherern, Koordinierungsgruppe AIDS" gegenüber für sämtliche in der Vergangenheit nach Verabreichung von „Faktor-Präparaten" oder einer „PPSB-Behandlung" HIV-Infizierten — „auch für noch nicht bekannte Fälle und für unvorhergesehene Folgen gleich welcher Art" — gegen Einmalzahlung von insgesamt 13 Mio. DM (8,5 + 4,5) als „vollständig und endgültig abgefunden" erklären konnten.

Der Kritik daran begegnete der Pressesprecher des AOK-Bundesverbandes am 21. Oktober 1993 im NDR-"Mittagskurier" und „Echo am Mittag" (vgl. Deutscher Bundestag, Pressedokumentation vom 21. Oktober 1993, sowie Süddeutsche Zeitung vom 22. Oktober 1993), „aufgrund der schlechten Rechtslage" dürften die Kassen diese Vereinbarung als „Erfolg" betrachten. Das gilt jedenfalls nicht weniger für die AMG-Versicherer.

2.7.3.2.2.3.1.2 Pharmapool

Für die Pharma-Haftpflichtversicherung kommt die Besonderheit hinzu, daß sie unter dem Druck eines vom BKartA wegen der Prämienpolitik des (marktbeherrschenden) sog. Pharmapools eingeleiteten Mißbrauchsverfahrens stand (und steht). Der Untersuchungsausschuß hat die betreffende Akte beigezogen.

Für die hier anzustellende Abwägung genügt die Feststellung, daß die Beschlußabteilung des BKartA mit Schreiben vom 15. Mai 1987 das anhängige Mißbrauchsverfahren nach § 102 Abs. 4 GWB a. F. „vorerst ausgesetzt" hatte, um „abzuwarten", ob und gegebenfalls in welchem Umfang aus den „AIDS-Schadensfällen" Belastungen auf den Pharmapool zukommen würden.

Die Zeitschrift „Capital" (Ausgabe 2/88 — „Geldspritze", S. 158ff.) sah die Zusammenhänge mit der Entschädigung der HIV-infizierten Bluter exakt darin; dieser erste Versicherungsfall des seit dem 1. Januar 1978 tätigen Pools sei den Versicherern insofern „höchst willkommen", als er ihnen die Gelegenheit böte, sich „das Bundeskartellamt vom Halse (zu halten)". Zwar hatte der Vertreter der Colonia Versicherung, Elmo von Schorlemer, dieses Zusammentreffen als „extremen Zufall" bezeichnet, wohingegen der Vorsitzende des Haftpflicht-Fachausschusses im HUK-Verband die Dinge durchaus richtig einordnete: „Ich kann nur hoffen, daß die Praktiker das ohne Blick auf die Rechtsgrundlagen hinkriegen ... Die deutschen Haftpflichtversicherer müssen ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis stellen" (Capital, a. a. O., S. 158 und S. 163).

Über ein weiteres wesentliches Interesse gibt der Vermerk über eine „Zusammenkunft der Schadenchefs am 22. Mai 1987 in Paris — TOP 4: Die Sorgen der Haftpflichtversicherer zur AIDS-Problematik, Referent: Dr. Künzel, Stuttgart" — Aufschluß, in dem u. a. ausgeführt ist:

> „... Am 24. 10. 1986 hat beim Pharmapool in München eine Besprechung der Lage stattgefunden. Aus unserem Kreis waren auch die Kollegen Abicht, Neumann und Dr. Vogel anwesend. Einigkeit bestand darin, daß es das gemeinsame Interesse von Pharmaindustrie und Versicherungswirtschaft sein müsse, Publizität zu vermeiden ..."

Allein schon diese Umstände sprechen für die Auslegung, die Abfindungserklärungen erfaßten nur die (alle) auf Ersatz materieller Schäden gerichteten Ansprüche der Arzneimittelgeschädigten. Nur solche konnten Plasmaproteinhersteller (Alpha Therapeu-

tic, Behringwerke, Immuno, Travenol, Tropon, Armour Pharma) und Versicherungswirtschaft mit ihrer Erklärung vom 31. März 1987 (DHG-Schreiben vom 24. Mai 1994, Anlage 5) als „berechtigt" ins Auge gefaßt haben. Unter Berücksichtigung des „Gesamtinteresses der pharmazeutischen Industrie" an einer „auch pharmapolitisch vertretbaren Regelung" (Aktennotiz vom 1. Juni 1987, a. a. O.) ist diese Auslegung rechtlich zumindest ebenso vertretbar wie diejenige, daß auch eventuelle deliktische Ansprüche auf Schmerzensgeld in und mit den Entschädigungsbeträgen abgefunden werden sollten. Mithin ist gemäß § 5 AGBG die dem Arzneimittelverbraucher günstigere Auslegung maßgebend, wie ohnehin an rechtlich als Schulderlaß (§ 397 Abs. 1 BGB) einzuordnende Verzichte strenge Anforderungen zu stellen und Verzichte solange nicht zu vermuten sind, als nicht der gesamte Schaden angemessen entschädigt ist (vgl. BGH NJW 1984, 1346).

Die Klauseln hatten so verstanden den sinnvollen Zweck, für unvorhersehbare Schäden und Spätfolgen von jeglicher Nachforderung freizustellen (Satz 2), die AMG-Versicherer nicht mit Ansprüchen aus abgetretenem oder gepfändetem Recht zu konfrontieren (Satz 4) sowie einen Erlaß mit „Gesamtwirkung" zugunsten aller „in Betracht kommenden Gesamtschuldner" (Satz 1, Klausel Nr. 4) herbeizuführen, was z. B. unter den Voraussetzungen des § 830 Abs. 1 Satz 2 BGB Ausgleichsansprüche von Blutkonservenherstellern oder nicht versicherten Parallelimporteuren (die den Klauseln Satz 1 Nr. 1 bis 3 unter Umständen nicht unterfallen) verhinderte. Nach Angaben der AMG-Versicherer haben diese immerhin „zwischen 15 % und 20 %" der Präparate in den Verkehr gebracht, und unter Konzerngesichtspunkten diente es durchaus erheblichen Interessen der versicherten pharmazeutischen Unternehmen, die Frage der „Parallelimporte" mitzuregeln.

Das Risiko, verschuldensabhängige Ansprüche „gewärtigen" zu müssen, hielten die AMG-Versicherer aufgrund der ihnen von den pharmazeutischen Unternehmen „angezeigten Tatsachen" (§ 153 Abs. 1 VVG) und durchgeführter Ermittlungen (vgl. §§ 34, 158d Abs. 3 VVG) für praktisch nicht existent („unbestreitbar", HUK-Schreiben vom 22. Dezember 1993 an das BMG, S. 3 Ziff. 4). Ebenso die „Arbeitsgemeinschaft" der Hersteller mit Schreiben vom 21. Januar 1994 an den Untersuchungsausschuß (S. 2: Ein Ersatz immaterieller Schäden „scheidet aus", AG-Mitglieder „haben zu jeder Zeit alle nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis möglichen und notwendigen Maßnahmen zur Sicherheit ihrer Produkte, insbesondere in den Bereichen Screening, Testung und Inaktivierung getroffen"; S. 4: „kein Zweifel daran," daß die Gerinnungsprodukte „bis Mitte der 80er Jahre eindeutig" verkehrsfähig geblieben waren).

In ihrer den Hämophilen wiederholt, ausdrücklich und mit Betonung der vollsten — objektiven und subjektiven — Gewißheit auch öffentlich erklärten Darstellung der Sach- und Rechtslage konnten sich die Hersteller/AMG-Versicherer auch durch die Stufenplanverfahren und sonstige bundesbehördliche Verlautbarungen (z. B. Pressedienst BMJFFG Nr. 59 vom 4. Mai 1987: „Bundesrepublik Deutschland ... im internationalen Vergleich an der Spitze") bestätigt wissen — mit korrespondierender Entmutigung der Hämophilen.

Vor dem Hintergrund des Ausmaßes des gegenseitigen Nachgebens, dem (vergleichsunabhängigen!) Interesse der Hersteller und AMG-Versicherer an einer „pharmapolitisch" vertretbaren Lösung sowie der von den Hämophilen der Höhe nach nicht als „rechtens" (subjektiv) akzeptierbaren Ersatzleistungen spricht vieles dafür, den Abfindungserklärungen — woran der Wortlaut der Urkunden im Zusammenhang mit anderen Erklärungen und Bekanntmachungen nicht hindert — nicht einen absoluten Rechtsverzicht auf (zu jener Zeit) ohnehin mehr theoretische Ansprüche auf Schmerzensgeld zu unterlegen. Die Hämophilen insgesamt konnten solche Abfindungen in der Tat nicht als vergleichsweises „Entgelt" für ihr Leiden und ihr Leben verstehen (RA Schulte-Hillen, Hämophilie-Blätter 1/89, S. 14), mochten sie auch die „Probleme bei einer gerichtlichen Auseinandersetzung (als) kaum zu lösen" ansehen (a. a. O., S. 13).

Dieses von beiden Seiten — mit der damalig beinahe allgemeinen Rechtsauffassung — nahezu übereinstimmend (praktisch aussichtslos) beurteilte Prozeßrisiko könnte es aber auch rechtfertigen, unter „Ersatzansprüchen", die im Sinne der Klausel „geltend gemacht werden könnten", nur solche zu verstehen, die für die AMG-Versicherer als überhaupt klagbar und äußerstenfalls auch als begründbar „in Betracht" kommen könnten: Ansprüche ausschließlich aus § 84 AMG mit dem Präparat nur eines Herstellers behandelter Patienten.

Dieser Auslegung würde auch entsprechen, daß durch einen „Vergleich in erster Linie solche Posten der Schadensrechnung gemindert werden, bei denen es zweifelhaft ist, ob und in welcher Höhe der Geschädigte sie in einem Prozeß durchsetzen könnte" (BFH, Urteil vom 29. Oktober 1959, BStBl 1960 III S. 87). Daß auch Schmerzensgeld ein Rechnungsposten gewesen wäre, wird durch die Höhe der Entschädigungen nicht belegt. So hatte schon der „Sachstandsbericht" vom 10. Dezember 1987 verdeutlicht: „Im Vergleichsfalle ohne Prozeß hätte man sich wahrscheinlich bei 50 % (150 000 DM) getroffen".

Die beteiligten Verkehrskreise — die AMG-Versicherer, die pharmazeutische Industrie (wie übrigens auch die eingeschalteten Bundesministerien) — waren sich dieser strukturellen Unterlegenheit der Hämophilen — und daher auch der im Zweifel zu ihrem Schutze gebotenen Auslegung — deutlich bewußt; dies steht außer Streit. Folglich liegt für eine allgemeine Lösung dieses bei den Regulierungen wiederkehrenden Interessengegensatzes als angemessenes Auslegungsergebnis nach Auffassung des Untersuchungsausschusses nahe, vom Verzichtswillen der Hämophilen das ihres Selbstwertes (Art. 1 Abs. 1 Satz 2, Abs. 2 Satz 1 GG) wegen behauptete Schmerzensgeld (in seiner Ausgleichsfunktion) ausgenommen zu sehen — zumal und überdies dieser aus Sicht der AMG-Versicherer „unbestreitbar"/"ohne Zweifel"/"eindeutig" nicht klag- und begründbare Anspruch in der Gesamtbilanz des Vergleichs nicht

mehr als einen „Erinnerungsposten" darstellen konnte.

Das Prinzip der dem Kunden günstigsten Auslegung (Palandt-Heinrichs, § 5 AGBG, RdNr. 12) spricht für die erste Auslegung. In dieser halten sich die Klauseln auf jeden Fall noch im Rahmen einer die Geschädigten nicht den Geboten von Treu und Glauben zuwider unangemessen benachteiligenden Lösung mit der Folge, daß der Abfindungsvergleich die Geltendmachung von Schmerzensgeldansprüchen nicht hindert.

2.7.3.2.2.3.2 Unwirksamkeit bei Einbeziehung von Nichtvermögensschäden

In der zweiten — auch Nichtvermögensschäden einbeziehenden — Auslegung dagegen könnte die Abfindungserklärung gegen die §§ 9 Abs. 1, 9 Abs. 2 Nr. 1, 11 Nr. 7 (entspr.) AGBG verstoßen mit der Folge ihrer Unwirksamkeit.

Die Unwirksamkeit der Klauseln könnte sich insoweit aus folgenden, hier nur hilfsweise angestellten, Überlegungen ergeben:

2.7.3.2.2.3.2.1 Inhalt der Klauseln der Abfindungserklärung

Für den objektiven Inhalt der einzelnen Klauseln der Abfindungserklärung ist maßgebend, daß eine „Entschädigung nach Maßgabe des AMG" auf Grundlage „unterstellter" Ansprüche aus §§ 84ff. AMG — Gefährdungshaftung — erfolgen sollte. Zur Bedeutung von Klauselbegriffen sind im Zweifel die Legaldefinitionen des AMG heranzuziehen; ergänzend auch der den Hämophilen erkennbare (z. B. aus öffentlichen Bekanntmachungen und den Hämophilie-Blättern) Vorlauf der „Gespräche".

Nach der Bekanntmachung der HUK-Koordinierungsstelle vom 14. Mai 1987 waren Gegenstand der Abwicklung „alle berechtigten Schadensersatzansprüche von in der BRD ansässigen Hämophilen, die durch in der BRD in Verkehr gebrachte, mit AIDS infizierte Plasma-Proteinpräparate entstanden".

Dieser Gegenstand hat die folgenden „Gespräche" bestimmt, woraus zunächst die Feststellung folgt, daß Hepatitis-bedingte Ersatzansprüche der Bluterkranken von den Vereinbarungen nicht erfaßt worden sind und daß in den Abfindungserklärungen mit „allen Ersatzansprüchen, die von uns ... geltend gemacht werden könnten", nur „AIDS"-assozierte Verletzungen gemeint sein konnten.

Den Produzenten-Bereich definiert Klausel Nr. 3 als „pharmazeutische Unternehmen", (§ 4 Abs. 18 AMG), die „Gerinnungsfaktorpräparate und sonstige Blutprodukte" „hergestellt" (§ 4 Abs. 14 AMG) oder „in den Verkehr gebracht" (§ 4 Abs. 17 AMG) „haben" sowie deren „Haftpflichtversicherer" (§ 94 Abs. 1 Nr. 1, Abs. 2 AMG). Die Namen der Firmen der pharmazeutischen Unternehmen bleiben — mit Ausnahme der abwickelnden — ungenannt.

Ob durch Zusatz von Stabilisatoren (z. B. ACD) haltbar gemachte Vollblutkonserven „sonstige Blutprodukte" im Sinne von Nr. 3 der Klauseln sind, ist nicht auf den ersten Blick ersichtlich. Der gesetzliche Begriff „Blutzubereitungen" (§ 4 Abs. 2 AMG) schließt Blutkonserven ein. Diesen hat auch Klausel Nr. 3 gemeint, wie mittelbar der seinerzeitige „Fragebogen für Hämophile wegen AIDS-Infektionen" (Anlage 11 zum DHG-Schreiben vom 24. Mai 1994) belegt. Neben „Faktor VIII- oder IX-Einheiten" (Ziffer 4.2) war von den Versicherern unter Ziffer 4 nach „anderen Blut-/Plasmaprodukten" gefragt, darunter „Vollblut, Erythrozytenkonzentrat, Plasma, Thrombozyten, andere Gerinnungsfaktoren als VIII oder IX, sonstige Blut-/Plasmaprodukte". Mithin unterfallen auch Fälle operierter Hämophiler mit Bluttransfusionen — solche sind sicherlich existent — und infolgedessen das DRK und andere Blutspendedienste der Klausel Nr. 3, soweit sie auch („und") Gerinnungsfaktorpräparate in den Verkehr gebracht haben.

Als Zeitpunkt dafür kommt es darauf an, ob die Voraussetzungen irgendwann im Risikozeitraum unbeschadet späterer Änderungen des Produktangebots vorgelegen „haben".

Klauseln müssen für einen Durchschnittskunden mühelos lesbar sein, sie dürfen kein „know how" voraussetzen, das er nicht besitzt. Für die Klausel Nr. 3 bedarf es jedoch genauer Kenntnisse ihrer Blutprodukt-Programme, um zu bestimmen, welche pharmazeutischen Unternehmen sich (exklusiv) auf „Abfindung" berufen können. Das Wissen darüber, welche der pharmazeutischen Unternehmen Gerinnungsfaktorpräparate „und sonstige Blutprodukte" hergestellt/in den Verkehr gebracht haben, ist jedenfalls dem Untersuchungsausschuß derzeit nicht präsent. Da für die Bluter ersichtlich zumindest die in der BPI-Presseerklärung vom 31. März 1987 aufgeführten „Hersteller" (Alpha Therapeutic, Behring, Immuno, Travenol, Troponwerke, Armour Pharma) gemeint waren, ist Klausel Nr. 3 — vereinbar mit dem Grundsatz, daß Freizeichnungsklauseln in AMG eng auszulegen sind (vgl. BT-Drucksache 7/3919 vom 6. August 1975, S. 60, Gegenäußerung der Bundesregierung „Zu 3.") — wie folgt zu ergänzen: „Die in der BPI-Erklärung vom 31. März 1987 benannten sowie andere pharmazeutische Unternehmen, die ... „. Nicht einbezogen jedenfalls sind Geschäftsbetriebe, die Arzneimittel anderer Hersteller nicht „unter ihrem Namen" (§§ 4 Abs. 18, 9 Abs. 1 und Abs. 2, 84 Satz 1 AMG) in den Verkehr gebracht haben, da diese den Hämophilen keinesfalls bekannt sein konnten.

„Andere Dritte" im Sinne der Klausel Nr. 4, gegen welche von Hämophilen wegen ihrer HIV/AIDS-Schäden „Ersatzansprüche geltend gemacht werden" könnten und die „als Gesamtschuldner in Betracht kommen", sind natürliche oder juristische Personen, die nicht pharmazeutische Unternehmen sowie deren Haftpflichtversicherer im Sinne der Klauseln Nr. 1 bis 3 sind, und denen Rechtspflichten zum Schutze der Hämophilen vor arzneimittelbedingten HIV-Infektionen oblagen, und die bei Aufbringung der von ihnen geforderten Sorgfalt HI-Virusinfektionen bei Blutern hätten verhindern können.

Personen ohne spezifische Schutzpflichten für die Gesundheit der Hämophilen scheiden mangels Möglichkeit der Inanspruchnahme a priori aus; als Dritte und Gesamtschuldner im Sinne der Klausel Nr. 4 kommen konkret nur in Betracht:

— behandelnde (oder aufsichtsführende) Ärzte,

— Träger von Krankenhäusern, ärztlich geleiteten Einrichtungen usw.,

— die Bundesrepublik Deutschland (Bundesgesundheitsamt und aufsichtsführendes Bundesministerium für Gesundheit),

— die Länder (West) in ihrer Zuständigkeit als Aufsichtsbehörden und/oder als Träger von Universitätskliniken usw. („Hämophiliezentren", Bluter-Ambulanzen),

— unter Umständen auch Apotheker,

— Organpersonen von pharmazeutischen Unternehmen, Arbeitnehmer, Verantwortliche im Sinne des § 19 AMG (soweit nicht schon dem Bereich „Unternehmen" zuzuordnen; vgl. BGH VersR 1985, 595), sowie

— Blutkonserven-, Plasmapherese-Hersteller, Importeure (soweit nicht als pharmazeutisches Unternehmen anzusprechen).

Nach Schaden, Anspruchsgrundlagen und Personenkreis sollte die Abfindung (in zweiter Auslegung) umfassen: alle als „möglich" denkbaren Ansprüche des Hämophilen, seiner Ehefrau, ihrer Rechtsnachfolger sowie von ihnen gesetzlich vertretener Personen auf Ersatz sämtlicher HIV-Schäden und -Spätfolgen, ob materiell oder immateriell, ob vorhersehbar oder nicht, gegen jede auf Ersatz des ganzen Schadens verpflichtete (natürliche oder juristische) Person, gleichgültig auf welcher Rechtsgrundlage und für welchen Grad des Verschuldens, mit Gesamtwirkung zugunsten aller pharmazeutischen Unternehmer, AMG-Versicherer und jedes verpflichtbaren Dritten, also insbesondere gerade verschuldensabhängige Schmerzensgeldansprüche.

Der HIV-Infektionsschaden soll — gegen Zahlung des festgestellten Betrages — „vollständig" und „endgültig", d.h. unwiderruflich (BGH NJW-RR 1991, 1527f.) auf eine Weise „abgefunden werden", daß keiner der in den Klauseln Nr. 1 bis 3 bezeichneten Produzenten/AMG-Versicherer noch damit zu rechnen braucht, mit arzneimittelbedingten Schadensersatzansprüchen — und sei es mit Ausgleichsansprüchen irgendwelcher mitverantwortlicher Dritter (§§ 830 Abs. 1, 840, 426 BGB) — behelligt zu werden. Und zwar selbst dann, wenn Produzenten und/oder Dritte die Verletzung der Hämophilen aus unerlaubter Handlung oder Amtspflichtverletzung zu vertreten hätten.

Die Auslegung der AMG-Versicherer, die Voraussetzungen deliktischer Einstandspflichten seien „unbestreitbar" ausgeschlossen, steht nicht unbedingt in Widerspruch dazu, behauptete Ansprüche der Hämophilen als subjektiv doch so ungewiß zu betrachten, daß sie einen Vergleichsabschluß versicherungsrechtlich noch vertreten konnten. Nach dem Recht der Haftpflichtversicherung kann sich ein Versicherer nur insoweit zu einer Entschädigung bereit finden, als sein Versicherungsnehmer zu einer entsprechenden Leistung an den Geschädigten voraussichtlich verpflichtet (§ 149 VVG) oder als die zu bewirkende Leistung durch Vergleich festgestellt ist (§ 156 Abs. 2 VVG).

In zweiter Auslegung stellte die Abfindungserklärung („alle Ersatzansprüche ... für alle Schäden ... vollständig und endgültig ... abgefunden") von jeglicher Form der Verschuldenshaftung frei. Wäre anderes gewollt, so hätte in Satz 1 die Einschränkung aufgenommen werden müssen: „alle Ersatzansprüche, die ... für Fälle leichter Fahrlässigkeit ... geltend gemacht werden könnten", womit außer Zweifel gestellt wäre, daß grobe Fahrlässigkeit oder gar Vorsatz nicht abgefunden war.

Angesichts der gewollt umfassenden Abfindung für jedes Verschulden ist es nicht möglich, die Abfindungserklärung um die ungeschriebene Klausel „soweit gesetzlich zulässig" zu ergänzen. Für eine Freizeichnung „unter (Voll-) Kaufleuten" hat der BGH (NJW 1979, 2148) dieses nach Umständen des Falles zwar für zulässig gehalten, jedoch mit der ausdrücklichen Erwägung, jedenfalls „einem Kaufmann könne darüber kein Zweifel kommen". Inzwischen aber ist es gefestigte Rechtsprechung des BGH, Klauseln in Allgemeinen Geschäftsbedingungen, die gegen §§ 9 bis 11 AGBG verstoßen, grundsätzlich als insgesamt unwirksam zu behandeln und sie nicht im Wege einer „geltungserhaltenden Reduktion" auf einen Restbestand in den Grenzen des von vornherein Zulässigen zurückzuführen (BGHZ 96, 19/25f. m. w. N.). Das Ziel des AGBG, auf einen den Interessen beider Seiten gerecht werdenden Inhalt derartiger Formularbedingungen im Rechtsverkehr hinzuwirken, würde unterlaufen, wenn es dem Verwender möglich bliebe, seine Allgemeinen Geschäftsbedingungen zunächst in seinem Interesse auszugestalten und es dann der Initiative seines Vertragspartners und den Gerichten zu überlassen, daß derartige Klauseln auf das gerade noch zulässige Maß zurückgeführt werden. Dem Prinzip, daß die Benutzung von Formularbedingungen im Zweifel stets auf das Risiko des Verwenders geht, entspricht es vielmehr „in aller Regel", eine das Verwenderinteresse übermäßig herausstellende und deshalb nach §§ 9 bis 11 AGBG verbotene Klausel insgesamt als ungeschrieben zu behandeln (§ 6 Abs. 2 AGBG), statt sie im Wege der Vertragsauslegung um ungeschriebene Teile zu ergänzen. Klauseln, die nach Formulierung und Umständen Zweifel lassen, ob sie die Haftung für alle Schuldformen und nicht unmißverständlich („ausdrücklich", BGHZ 96, 19/28) nur für leichte Fahrlässigkeit ausschließen, sind grundsätzlich keiner „gesetzeskonformen Auslegung" zugänglich (BGHZ 86, 285/297; 96, 19/28; 100, 157/185; OLG Karlsruhe NJW-RR 1989, 1333/1335).

2.7.3.2.2.3.2.2 Haftungsfreizeichnungsklauseln

Es muß die Frage gestellt werden, ob die Verwendung vom Gesetz (§ 84 AMG, § 91 AMG i. V. mit §§ 823, 839 BGB) abweichender — („Gesetzliche Regelung" im Sinne der §§ 8, 9 Abs. 2 Satz 1 AGBG sind

auch alle Rechtssätze, welche durch Auslegung, Analogie und Rechtsfortbildung aus den gesetzlichen Vorschriften hergeleitet werden (BGH NJW 1983, 1671f.).) — haftungsausschließender oder haftungsbegrenzender Allgemeiner Geschäftsbedingungen („Abfindungserklärungen") bei der Regulierung von Arzneimittelserienschäden grundsätzlich als unzulässig zu erachten ist. An Haftungsfreistellungsklauseln stellt der BGH zu Recht strenge Anforderungen, soweit formularmäßig eine vom Leitbild der gesetzlichen Regelungen abweichende Risikoverlagerung auf den Verbraucher bewirkt werden soll. An dieser Rechtsprechung ist festzuhalten. Haftungsbeschränkungen in AGB sind stets nur verbindlich, soweit sie mit den §§ 9 und 11 Nr. 7ff. AGBG vereinbar sind (Palandt-Heinrichs, § 276 RdNr. 62).

Es spricht für die Unwirksamkeit von Haftungsfreistellungen für einfache Fahrlässigkeit, daß

— es um eine für die Arzneimittelsicherheit wesentliche gesetzliche Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmens geht,

— pharmazeutische Unternehmen eine besondere, Vertrauen beanspruchende Stellung im Gesundheitswesen einnehmen,

— pharmazeutische Unternehmen für Arzneimittelschäden zur Deckungsvorsorge verpflichtet sind,

— es sich um ein allein vom pharmazeutischen Unternehmen zu beherrschendes Risiko handelt, und

— es um nachhaltige Verletzungen von Gesundheit oder Leben des Verbrauchers geht.

Im einzelnen gilt für Freizeichnungsklauseln im Hinblick auf einen zukünftigen Schadenseintritt:

Das Gesetz rechnet das Schadensrisiko der „Eigenverantwortung" des pharmazeutischen Unternehmens und seiner „öffentlich-rechtlichen Verantwortung für die Beachtung der gesetzlichen Vorschriften" zu (BT-Drucksache 7/3060, S. 45 und 47) und erwartet, daß der pharmazeutische Unternehmer für Arzneimittelschäden aufkommt. Freizeichnungen von der zivilrechtlichen Sanktion könnten dazu verleiten, strenge Sorgfaltspflichten nicht mehr mit dem gebotenen Ernst zu beachten, zumal der strafrechtliche Sanktionenkatalog — dem das AMG einen umfangreichen eigenen Abschnitt gewidmet hat — bisher kaum forensische Bedeutung erlangen konnte. Das Haftungsrecht ist „reaktive Kontrolle von Produktsicherheit" (so zutreffend Damm/Hart (Hrsg.), Rechtliche Regulierung von Gesundheitsrisiken, Baden-Baden, 1993, S. 14). Die Gestattung von Freizeichnungsklauseln als Dispens vom haftungsrechtlichen Verschuldensprinzip wäre geeignet, die präventive Arzneimittelsicherheit nachhaltig zu beeinflussen. Dies gilt auch und gerade für die nur einfache/leichte Fahrlässigkeit, um die es angesichts der Selbstverpflichtungen der pharmazeutischen Industrie (BPI-Kodex, IFPMA-Marketingkodex, § 28 GWB, § 1 UWG) bei Arzneimittelschäden wohl hoffentlich nur geht.

Die spezielle Natur seiner Erzeugnisse und seine Einordnung in das öffentliche Gesundheitswesen legen dem Arzneimittelhersteller eine besondere Stellung auf und bedingen besondere Verpflichtungen gegenüber der Allgemeinheit („Präambel" BPI-Kodex; IFPMA Marketingkodex-"Verpflichtungen":, abgedruckt bei Sander Anh. II/7, II/7 c; vgl. auch Contergan-Stellungnahme der StA, DRiZ 1971, 45/56).

Die pharmazeutische Industrie erweckt Vertrauen — und es wird entgegengebracht — in ihre Verpflichtung „zu gewährleisten, daß alle Produkte, die sie . . . anbietet, durch umfassende wissenschaftliche Studien abgesichert sind und den Bedürfnissen der Gesundheit Rechnung tragen" (IFPMA-Marketingkodex, a. a. O.).

Zur „Sicherstellung" der Gefährdungshaftung hat das Gesetz — § 94 AMG — den pharmazeutischen Unternehmer verpflichtet, „durch „Deckungsschutz" dafür Vorsorge zu treffen, daß er seinen gesetzlichen Verpflichtungen" — aus Gefährdung wie aus Verschulden — „zum Ersatz von Schäden nachkommen kann". Das Gesetz will Schäden gedeckt („Haftpflicht-Versicherung") und nicht freigezeichnet wissen.

Ob das Schadensrisiko versicherbar oder haftpflichtversichert ist, hat für Abfindungsverzichte generell erhebliche Bedeutung. Eine nur den Haftpflichtversicherer entlastende Freistellung widerspräche dem wohlverstandenen objektiven Interesse der Parteien. Für die Pharma-Haftpflicht sind — „um die dauernde Erfüllbarkeit der Verpflichtungen aus . . . Pharma-Risiken sicherzustellen" — den AMG-Versicherern seit 1979 neben erheblichen Spätschadenreserven auch steuerfreie „Großrisikorückstellungen" in Höhe von 150 v. H. des auf eigene Rechnung übernommenen Anteils am Haftungshöchstbetrag (§ 94 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG) zugestanden (BMF-Schreiben vom 20. November 1979 und 27. Dezember 1984). Seit 1990 darf die Rückstellung auf „das 15fache der verdienten Beiträge des Wirtschaftsjahres für eigene Rechnung" (BMF-Schreiben vom 8. Mai 1991, Nr. IV B 7 S. 27756), d. h. derzeit auf rund 617 Mio. DM aufgestockt werden (wovon 1993 etwa 368 Mio. erreicht sein dürften).

Die Inanspruchnahme öffentlicher Mittel ist schwerlich vereinbar mit der Freizeichnung von Pharma-Risiken durch Allgemeine Versicherungsbedingungen.

In erster Linie der Arzneimittelhersteller selbst mit seinen Kenntnissen der pharmazeutischen Kunst, seiner medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung, dem Stab seiner Pharmaberater, seinen Kenntnissen der Wirkungen und mit einer Kunden- und Chargenregistrierung usw. kann rechtzeitig Vorsorge vor Arzneimittelrisiken treffen. Der Verbraucher kann dem Risiko nicht ausweichen und ist darauf verwiesen, in den Markenartikel „Arzneimittel" Vertrauen zu setzen.

Schutzpflichten für Leben und Gesundheit haben in der Werteordnung der Verfassung (Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG) einen so hohen Rang, daß ihnen Haftungsfreizeichnungen in AGB-Klauseln nicht entgegentreten dürfen (vgl. OLG Stuttgart NJW-RR 1988, 1082; Westphalen NJW 1990, 83/90 m. w. N.).

Bei Vorliegen solcher Voraussetzungen haben Rechtsprechung und Literatur Haftungsfreizeichnungsklauseln zutreffend als eine mit wesentlichen Grundgedanken der gesetzlichen Regelung (§ 9 Abs. 2 Satz 1 AGBG) nicht zu vereinbarende und wesentliche Schutzbedürfnisse des Verbrauchers entgegen den Geboten von Treu und Glauben unangemessen benachteiligende (§ 9 Abs. 1 AGBG) Regelung verworfen (vgl. Palandt-Heinrichs, § 9 AGBG; RdNrn. 14, 20, 29f., 41—44, 100 m. w. N.).

2.7.3.2.2.3.2.3 Inhaltskontrolle der Klauseln der Abfindungserklärung

Die Erfahrungen der Contergan-Katastrophe hatten dem Gesetzgeber gezeigt, daß es „unerläßlich ist, den Menschen einen ausreichenden wirtschaftlichen Schutz angedeihen zu lassen, die trotz aller Vorkehrungen einen Arzneimittelschaden erleiden" (BT-Drucksache 7/3060, S. 43). Mit seinen Neuregelungen hatte das AMG 1976 die „Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers" stärker in die Pflicht genommen und „im Hinblick auf das vom Sozialstaatsgebot des Artikels 20 Abs. 1 GG verfassungsrechtlich abgesicherte Anliegen einer ausreichenden wirtschaftlichen Absicherung der Opfer unvorhersehbarer Arzneimittelschäden" (BT-Drucksache 7/5091, S. 9) den gegebenenfalls „zivilrechtlichen Zugriff auf den für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels Verantwortlichen im Geltungsbereich des Gesetzes" (BT-Drucksache 7/3060, S. 45f., S. 71) auch für den Fall gewährleistet wissen wollen, daß „ein schuldhaftes Verhalten weder im Verantwortungsbereich des Herstellers noch in denjenigem der Zulassungsbehörde nachweisbar ist" (BT-Drucksache 7/5091, S. 9). Der Tatbestand der Gefährdungshaftung ist durch eine Verpflichtung zur Deckungsvorsorge ergänzt, „damit der Verletzte im Schadensfall seinen Entschädigungsanspruch voll realisieren kann" (BT-Drucksache 7/5091, S. 21).

Leitbild des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln ist die seiner vollen individuellen Verantwortlichkeit entsprechende „grundsätzliche Risikozurechnung" an den pharmazeutischen Unternehmer. Dieser „soll für die durch die Anwendung eines Arzneimittels entstehenden Schäden unabhängig von einem Verschulden einstehen müssen" (BT-Drucksache 7/5091, S. 20f.), mit anderen Ersatzpflichtigen als Gesamtschuldner haften (§ 94 Satz 1 AMG), seine Ersatzpflichten nach diesem Gesetz im voraus weder ausschließen noch beschränken dürfen (§ 92 AMG) — „unberührt" ausdrücklich anderer „gesetzlicher Vorschriften", nach denen er im weiteren Umfang als nach dem AMG „haftet" (§ 91 AMG).

Serienschäden mit einer Vielzahl von Verletzten sind gerade im Verkehr mit „unvermeidlich unsicheren" Arzneimitteln ein nicht untypisches Risiko und bedingen dadurch auch eine Serienabwicklung der Schäden. Es wäre bedenklich, dem pharmazeutischen Unternehmen zwar zu verwehren, eine Haftung vor und bei Inverkehrbringen eines schadensstiftenden Arzneimittels „im voraus" auszuschließen, dieses aber in Allgemeinen Geschäftsbedingungen zu gestatten, wenn ein Serienschaden eingetreten und der Haftpflichtversicherer zur Schadensregulierung berufen ist.

Dies sollte gelten nicht nur für aus Gefährdung, sondern erst recht für aus deliktischer Produzentenpflicht begründete Ersatzansprüche von Arzneimittelgeschädigten, zumindest aber, wenn sie — wie hier — Opfer schwerster Gesundheitsschäden geworden sind.

Derart Verletzte befinden sich in schwerer seelischer Bedrängnis und in nicht selten an Beweisnot grenzenden beweisrechtlichen Schwierigkeiten. Ohnehin in der Situation „des wirtschaftlich schwächeren Verbrauchers" (BT-Drucksache 7/5091, „Haftung für Arzneimittelschäden", S. 9), bedarf der zum Opfer eines Arzneimittelschadens gewordene Verletzte bei der Abwicklung seiner Schadensersatzansprüche besonderen Schutzes vor unbilligen oder gar mißbräuchlichen Allgemeinen Geschäftsbedingungen. Dem muß eine Praxis der Versicherungswirtschaft — die sich im Gesetzgebungsverfahren zur Gewährung von Deckungsschutz bereit erklärt hatte (BT-Drucksache 7/5091, S. 109) — entsprechen, die sich deutlich von einer Sachschadens-Regulierung abhebt und die ihre Ermittlungsbefugnisse (§§ 34, 158d Abs. 3 VVG) als ihr auch im Interesse der Kunden ihrer Versicherungsnehmer obliegend begreift — wofür schlußendlich auch spricht, daß die Prämien der Versicherung mittelbar vom Verbraucher mitentrichtet werden.

Hinzu kommt, daß Schmerzensgeldansprüche aus Amtshaftung bei anderweitiger Ersatzmöglichkeit (wie denkbar bei den etwa 1/3 Mono-Präparat-Behandelten) sogar nur bei bewußtem Hinwegsetzen über Amtspflichten (vgl. Palandt-Thomas, § 839 RdNr. 52) eine Gesamtschuldnerschaft zu begründen geeignet wären (vgl. RGZ 138, 209/212; BGH VersR 1984, 759/760). Infolge der wechselseitigen Verschränkung der sämtlich arzneimittelbezogenen Pflichten denkbarer Dritter ist nur für extreme Ausnahmefälle vorstellbar, daß zwar die pharmazeutischen Unternehmen frei von Schuld, Bundesoberbehörde und Ärzte gleichwohl schuldhaft gehandelt haben könnten (vgl. hierzu Wolter, DB 1976, 2001/2005f.).

Ansprüche aus Gefährdungshaftung wären gegen „andere Dritte" ohnehin nicht begründbar[1]), und zu einem Regreß gegen den Versicherungsnehmer könnte deren Inanspruchnahme nur führen, wenn sie aus unerlaubter Handlung auf Schmerzensgeld (§ 847 BGB) verpflichtet wären.

Nach Wortlaut, Umständen und Zusammenschau sämtlicher Klauseln der Abfindungserklärung wären nach der zweiten Auslegung jedoch alle verschuldensabhängigen Schmerzensgeldansprüche ausgeschlossen bzw. mit der vereinbarten Geldzahlung abgefunden.

[1]) Vertragliche Leistungsstörungen können unberücksichtigt bleiben; der seine vertragliche Sorgfalt verletzende Arzt hätte hier zugleich eine unerlaubte Handlung begangen; — vgl. BGH NJW 1959, 1483.

2.7.3.2.2.3.3 Unwirksamkeit der Abfindungserklärung aus anderen Gründen

Wenn die Klauseln der Abfindungserklärung schlechthin für jedes Verschulden und nicht nur die „Hersteller"/AMG-Versicherer, sondern „jeden Dritten" (sofern als Gesamtschuldner in Betracht kommend) von Haftung freistellen sollen, sprechen auch andere Gründe für ihre Unwirksamkeit.

§ 3 AGBG (Überraschungscharakter)

Trotz einer Einbeziehungsabrede (§ 2) werden Klauseln nicht Vertragsbestandteil, die nach den Umständen, insbesondere nach dem äußeren Erscheinungsbild des Vertrages so ungewöhnlich sind, daß der Vertragspartner nicht mit ihnen zu rechnen braucht. § 3 will das Vertrauen des AGB-unterworfenen Vertragsteils schützen, daß sich die einzelnen Regelungen im großen und ganzen im Rahmen dessen halten, was nach äußerem Eindruck und den Umständen bei Vertragsschluß erwartet werden kann. § 3 AGBG ist ein Fall der Umstands-, nicht der Inhaltskontrolle.

Im DHG-Rundschreiben (Oktober 1987) war den Hämophilen mitgeteilt worden, für den Fall, daß sie auf das „Angebot" der Versicherer eingingen, hätten sie „in direkte Verhandlungen mit den Versicherungen ein(zutreten), um die für ihren persönlichen Einzelfall zu erwartenden materiellen Schäden zu ermitteln" (Ziffer 3), gegen Zahlung dieses Betrages aber „müßten sie auf weitere Rechtsansprüche auf jeden Fall verzichten" (Ziffer 4). Die Abfindungserklärungen selbst sind späterhin vom übrigen Teil der „Vergleichsverträge" als „Seite 2" deutlich abgesetzt und von den Hämophilen („Vater", „Mutter" und dem „Rechtsanwalt") unterschrieben worden, so daß ihnen klar sein mußte, daß sie verschiedene Verpflichtungen nebeneinander („Annahme" der Zahlung als ermittelter materieller Schaden, „Verzicht" auf weitere Ansprüche) eingehen sollten. Diesen äußeren Umständen nach waren die Abfindungserklärungen wohl nicht „überraschend" im Sinne des § 3 AGBG (vgl. LG Berlin, NJW 1991, 1554/1555). Ob sie wirksamer Vertragsbestandteil sind, ist mithin Frage ihrer inhaltlichen Angemessenheit.

§ 9 Abs. 1 AGBG (Verstoß gegen das Transparenzgebot)

Ein Vertragspartner wird entgegen den Geboten von Treu und Glauben unangemessen benachteiligt, wenn er aus der Formulierung der Klausel nicht erkennen kann, inwieweit von den gesetzlichen Bestimmungen abgewichen wird, obwohl eine klare und verständliche Abfassung der Klausel möglich (vgl. Art. 4 Abs. 2, 5 Richtlinie 9/13/EU, NJW 1993, 1839f.) und zur Wahrung der Rechte der Verwendungsgegner nötig wäre (Palandt-Heinrichs, § 9 AGBG, RdNr. 16).

§ 9 AGBG ist allerdings unanwendbar, wenn der Verwender die Intransparenz durch mündliche oder schriftliche Informationen ausgeräumt hat. Die Hämophilen haben die direkten Verhandlungen mit der HUK-Koordinierungsstelle „zusammen mit einem Anwalt ihrer Wahl" (DHG-Mitglieder-Rundschreiben vom Oktober 1987, Ziffer 3) geführt und müssen sich gemäß § 166 Abs. 1 BGB die Kenntnis oder das Kennenmüssen (§ 122 Abs. 2 BGB) ihres Rechtsanwaltes zurechnen lassen. Was einem Rechtsanwalt klar und verständlich war oder sein mußte, ist deshalb nicht geeignet, eine Intransparenz zu begründen. Treuwidriges Verhalten (BGH WM 1972, 138) hat der Untersuchungsausschuß nicht festgestellt.

Die Klausel Nr. 3 — selbst in der möglichen ergänzenden Auslegung — wäre selbst für einen Rechtsanwalt nur voll verständlich, wenn er das Blutprodukte-Programm aller Pharma-Unternehmer gekannt hätte. Allein dieses führt jedoch noch nicht zur Intransparenz der Abfindungserklärung insgesamt, weil ein in Klausel Nr. 3 nicht erfaßter pharmazeutischer Unternehmer dann unter Umständen als ein „anderer Dritter" im Sinne der Klausel Nr. 4 angesehen werden könnte. Für sich allein aber — etwa bei Unwirksamkeit der Klausel Nr. 4 — könnte sie intransparent mit der Folge ihrer Unwirksamkeit sein.

Nach dem gesamten für die Hämophilen erkennbaren Inhalt der Verhandlungen, wie er durch den Verlauf der Gespräche mit der DHG nach dem Direktkontakt mit dem HUK-Verband geprägt war, und nach der Bedeutung der Begriffe im Rechtssinne, wie sie einem Rechtsanwalt verständlich sein mußten, betrifft die Drittausschlußklausel (Nr. 4) nach dem Text- und Sachzusammenhang ausnahmslos jeden Dritten, gegen den von den Hämophilen wegen ihrer HIV-Infektion überhaupt „Ersatzansprüche ... geltend gemacht werden könnten". Die Begrenzung „sofern er als Gesamtschuldner in Betracht kommt" ist in Wirklichkeit nichts als eine sprachliche Verzierung, und hier genausowenig behelflich wie der im Verfahren VII ZR 95/83 vor dem Berufungsgericht (OLG Hamm) nach Schluß der mündlichen Verhandlung erfolgte Vortrag, der Vertreter des Haftpflichtversicherers habe lediglich vergessen, wie „üblich" den Zusatz einzufügen: „Ansprüche gegen Dritte sind insoweit ausgeschlossen, als sie wiederum zu einem Regreß gegen den Versicherungsnehmer führen könnten" (vgl. BGH, ZIP 1985, 421/423).

Der als „Dritte" in Betracht kommende Personenkreis ist oben beschrieben und nach dem Recht der Arzneimittelsicherheit, dem Recht der ärztlichen Behandlung, dem Krankenhausrecht und dem Recht der unerlaubten Handlungen wohl jedem Rechtsanwalt erkennbar. Dieses spricht gegen die Intransparenz.

Auch das Enthaftungsprivileg des Staates ist nicht undurchschaubar: Haben seine Amtswalter sich vorsätzliche Amtspflichtverletzungen zuschulden kommen lassen, so kommt er als Gesamtschuldner in Betracht. Haben Behörden lediglich „fahrlässig" gehandelt, so kommt der Staat nur im Falle nicht realisierbarer anderweitiger Ersatzmöglichkeiten in Betracht; nur dann wären Ansprüche gegen den Staat überhaupt „begründet". Auch das ist feststel-

hende Rechtsprechung (vgl. BGH VersR 1984, 759/760), und die Unterscheidung zwischen Vorsatz und Fahrlässigkeit allein kann Intransparenz ebensowenig begründen wie die zwischen „grober" und „einfacher/leichter" Fahrlässigkeit, welche § 11 Nr. 7 AGBG ausdrücklich gestattet.

Käme danach also überhaupt in Betracht, auch Dritte aus Delikt (oder Arztvertrag) den Hämophilen gegenüber für HIV-Schädigungen für verantwortlich zu halten, so müßte schon eine Konstellation besonderer Umstände zusammentreffen, um den Arzneimittelhersteller nicht gleichfalls als im Sinne der §§ 840, 426 BGB als „Gesamtschuldner" für mitverantwortlich zu halten. Bei dem hier maßgebenden und von den Parteien übereinstimmend vorausgesetzten Gesamtgeschehen sind solche Konstellationen nicht ersichtlich.

Klausel Nr. 4 stellt demnach dem Wortlaut nach — jedenfalls einem Rechtsanwalt verständlich — im Ergebnis jeden überhaupt nur denkbaren „Mitschädiger" von Ersatzansprüchen der Hämophilen frei, weil im Falle seiner erfolgreichen Inanspruchnahme dieser nach den Vorschriften über den Ausgleich zwischen Gesamtschuldnern oder Nebentätern Ausgleichsansprüche gegen die Versicherungsnehmer geltend zu machen berechtigt wäre. Primär zuständig für die Unbedenklichkeit seiner Arzneimittel ist der pharmazeutische Unternehmer; er setzt mit dem Inverkehrbringen bzw. mit der Verletzung seiner Warn-, Instruktions- und Rückrufpflichten die wesentliche Schadensursache, die Dritte aus eigener Rechtspflicht — ob subsidiär (§ 839 Abs. 1 Satz 2 BGB) oder nicht — zwar gesamtschuldnerisch mitzuverantworten, kaum je aber allein zu verantworten hätten. Daß die Dritten den Hämophilen über das Maß hinaus hafteten, in dem der pharmazeutische Unternehmer ihnen verpflichtet wäre — nur insoweit würde die Klausel Dritte nicht begünstigen — ist nicht ersichtlich. Allerdings hat Rechtsanwalt Schulte-Hillen, der zunächst für den Hämophilie-Verband die Gespräche mit der Versicherungswirtschaft geführt und danach etwa 90 % der Einzelfälle abgewickelt hat, in seiner Zeugenvernehmung ausgeführt:

> „Wir haben das Problem nach meiner Erinnerung andiskutiert, und ich habe gesagt: Die Ärzte dürfen dadurch aber nicht freigestellt werden; denn daran haben wir überhaupt kein Interesse. Das habe ich besonders betont. Für mich war das klar, daß die dadurch nicht erfaßt sind. Denn beim Arzt ist ein völlig anderer Vorsatz oder eine ganz andere Fahrlässigkeit als bei der Herstellung. Das ist eine andere Kausalkette." (Wortprotokoll Nr. 36, S. 75).

Dem sei zwar später widersprochen worden, aber das sei nicht weiter ausdiskutiert worden. Zugleich wies Rechtsanwalt Schulte-Hillen aber auch darauf hin, daß für die Patienten ein Vorgehen gegen die Ärzte nicht in Frage gekommen sei: „Das ist für mich ein unerklärliches Abhängigkeitsverhältnis."

Da deshalb die Interpretation dahingestellt bleiben konnte, spricht nach alledem vieles dafür, den Gesamtschuldnerbegriff der Drittausschlußklausel für verständlich und transparent zu halten: „Jeder denkbare Mitschädiger" wird — zumindest für einen Rechtsanwalt klar und verständlich — vom Abfindungsverzicht erfaßt.

§§ 9 Abs. 1, Abs. 2 Nr. 1, 11 Nr. 7 AGBG

In der Judikatur des BGH ist anerkannt, daß das Klauselverbot des § 11 Nr. 7 AGBG jedenfalls in entsprechender Anwendung auch auf die Haftung aus unerlaubten Handlungen anzuwenden ist, welche vom Vertragspartner bei Gelegenheit der Vertragsabwicklung begangen werden (BGHZ 100, 157/184; BGH VersR 1985, 595).

Zwischen dem Arzneimittelproduzenten und dem Verbraucher bestehen in aller Regel keine (kauf-) vertraglichen Beziehungen; unerlaubte Handlungen wären nicht bei Gelegenheit einer Vertragsabwicklung, sondern vor Abschluß der Vergleichsverträge erfolgt.

Hält man nicht ohnehin zivilrechtliche Ansprüche Arzneimittelgeschädigter als generell AGB-freizeichnungsfest, so hätte die Indizfunktion des § 11 Nr. 7 AGBG zumindest zur Folge, daß allenfalls Freizeichnungen von leichter Fahrlässigkeit als noch mit wesentlichen Rechten und Pflichten, wie sie sich aus der Natur des Verkehrs mit Arzneimitteln ergeben, vereinbar wären (äußerst kritisch dazu für die deliktische Produzentenhaftung schon Giesen, NJW 1969, 582/587).

Indessen wäre selbst die Zulässigkeit von Freizeichnungen für leichte Fahrlässigkeit nur dann zu berücksichtigen, wenn sie ausdrücklich erfolgt wäre. Dieses ist nicht erfolgt, und eine gesetzeskonforme Auslegung auf den erlaubten Inhalt zurück ist nicht zulässig (BGHZ 96, 19/28; OLG Karlsruhe NJW-RR 1989, 1334 f.).

Die Klauseln zeichnen aber nicht nur die pharmazeutischen Unternehmen (Nr. 3), sondern im Ergebnis jeden anderen denkbaren Mitschädiger frei (Nr. 4) — gleich aus welchem Rechtsgrund und für welchen Grad des Verschuldens er den Hämophilen zum Ersatz verpflichtet wäre.

Die Hämophilen sollen sich, ihre Frauen und Kinder — für den Fall, daß doch ein vom HUK-Verband für undenkbar erklärtes Verschulden ihrer Versicherungsnehmer oder anderer Mitschädiger schadensursächlich gewesen sein könnte — abweichend vom gesetzlichen Leitbild „vollständig und endgültig" recht- und schutzlos stellen um den Preis einer Sofortzahlung, die bei Verschulden allenfalls den Charakter einer Anzahlung hätte. Das wäre der bei dieser — auch das Schmerzensgeld einbeziehenden — Auslegung auf den Punkt gebrachte Inhalt ihres Verzichts.

Das Gutachten von Prof. Brüggemeier hält einen derart umfassenden Rechtsverzicht für eine durch keinerlei zwingend schutzwürdiges Interesse der pharmazeutischen Unternehmer und der AMG-Versicherer zu rechtfertigende, mit § 9 AGBG nicht vereinbare unangemessene Benachteiligung der Hämophilen. Der BGH hat derartige Klauseln in den zwei oben näher dargestellten Urteilen nicht nur wegen in diesen Fällen gegebener Überraschungs-

aspekte (keine Hervorhebung der Worte „und jeder Dritte" im klein gedruckten Text, kein Ansprechen der Partner auf diese Regelung, vgl. ZIP 1985, 422), „sondern" ebenso wegen des Verbots der unangemessenen Benachteiligung verworfen. Die beide Entscheidungen insoweit tragenden Gründe lauten: „Ein schutzwürdiges Interesse von Schädiger und Versicherer, jeden Mitschädiger freizustellen, ist weder... anzuerkennen ... noch dem Geschädigten ... zuzumuten, solange er nicht für seinen gesamten Schaden angemessen entschädigt wird." Vor allem unwiderrufliche Rechtlosstellung, weniger der Überraschungsaspekt, könnte daher die vom BGH zu Recht festgestellte inhaltliche „Unzumutbarkeit" begründen.

Die vom BGH angedeutete, aber nicht entschiedene Frage, ob ein solcher Abfindungsverzicht „allenfalls ... mit der Einschränkung" noch angemessen wäre, daß der Haftpflichtversicherer über die „Leistung" hinaus, zu der „sein Versicherungsnehmer an den Geschädigten oder an einen ausgleichsberechtigten Mitverantwortlichen voraussichtlich verpflichtet ist", noch Ausgleichsansprüche „zu gewärtigen" hätte, könnte im vorliegenden Fall dahingestellt bleiben. Denn Klausel Nr. 4 schließt im gegebenen Sach- und Rechtszusammenhang jeden nur denkbaren Mitschädiger aus, weil im Falle der Leistung von Schmerzensgeld jeder denkbare Mitschädiger als Gesamtschuldner in Betracht käme.

Ebensowenig bedarf es, da nicht ausdrücklich formuliert, der Prüfung, ob der Anspruchsverzicht der (etwa 1/3 der Fälle) Hämophilen mit Möglichkeit des Fehleridentifikationsnachweises mit Rücksicht auf die Patienten mit Multi-Präparat-Behandlung angemessen wäre.

Eine solche, auf die Gesamtbilanz aller Fälle abstellende Betrachtung — welche die Nachteile der Regulierung der einen Gruppe von Schadensfällen mit Vorteilen der Regulierung anderer Schadensfallgruppen rechtfertigen wollte — begegnet selbst bei kollektiv ausgehandelten und von den beteiligten Verkehrskreisen als ausgewogen akzeptierten Allgemeinen Geschäftsbedingungen Bedenken. Weder sprechen für dieses Privileg die Voraussetzungen „Aushandeln" und „Anerkennung der Ausgewogenheit" (vgl. DHG-Rundschreiben vom Oktober 1987: „Angebot der Versicherungen, das in keiner Weise zufriedenstellend ist"), noch gestatten kollektive Allgemeine Geschäftsbedingungen mehr als die Kompensation der Nachteile einer Einzelklausel durch die Vorteile anderer nicht kongruenter Vertragsbestimmungen: Klausel gegen Klausel/Vertragsbestimmung (vgl. Palandt-Heinrichs § 9 AGBG, Rn. 11; Heinrichs NJW 1993, 1817/1820), nicht aber Fall gegen Fall.

Nach Gegenstand, Zweck und Eigenart der öffentlich-rechtlichen Einstandspflichten des Arzneimittelherstellers, des empfindlichen Schutzbedürfnisses des Verbrauchers und wesentlichen Ordnungsvorstellungen des geltenden Rechts könnte es nach alledem als eine den Geboten von Treu und Glauben zuwider unangemessene Benachteiligung der Interessen der Arzneimittelverbraucher angesehen werden, im Falle von Serienschäden mit ernstlichen Verletzungsfolgen den Arzneimittelhersteller von gesetzlichen Einstandspflichten durch vorformulierte Bedingungswerke freizuzeichnen.

2.7.3.2.2.3.4 Zusammenfassung

Unter Berücksichtigung der aufgezeigten Kriterien sprechen gewichtige Argumente für folgende Möglichkeiten:

a) In der „zweiten Auslegung" wären sämtliche Abfindungserklärungen wegen Verstoßes gegen ein unbedingtes Freizeichnungsverbot unwirksam, wenn die gesetzliche Haftung des Arzneimittelherstellers bei Serienschäden mit ernstlichen Verletzungsfolgen nicht durch Allgemeine Geschäftsbedingungen zum Nachteil der Arzneimittelgeschädigten abbedungen werden (§ 9 Abs. 1 und 2 Satz 1 AGBG) kann.

   Sollte die besondere öffentlich-rechtliche Pflichtenstellung des pharmazeutischen Unternehmens Freizeichnungen von einfach fahrlässigen Pflichtverletzungen nicht generell entgegenstehen, so wären die Klauseln der Abfindungserklärungen gleichwohl sämtlich mit § 9 AGBG unvereinbar:

   — Klauseln Nr. 1 und 2 befreiten (dann) ohne Differenzierung auch Unternehmer mit nachweisbarer (Allein-) Ursächlichkeit ihrer Produkte für jeglichen Grad von Verschulden, wofür nichts mehr spräche als das Interesse, sich dem Arzneimittelschaden entziehen zu wollen.

   — Klausel Nr. 3 ist ohne die Auffangklausel Nr. 4 selbst für den versierten Rechtsanwalt intransparent; das „know how" der Blutprodukte-Programme besitzen nur die Unternehmer selbst,

   — Klausel Nr. 4 ist unwirksam, weil sie jeden denkbaren Mitschädiger entgegen BGH NJW 1985, 970 und VersR 1986, 467 ohne Einschränkung freistellt,

   Der Einwand, auf andere Weise wäre die Regulierung des Bluter-Serienschadens versicherungsrechtlich nicht darstellbar gewesen, geht schon deshalb fehl, weil eine Abfindung lediglich der Vermögensschäden zulässig und vertretbar war.

   1987/88 hätte die Schadensregulierung z. B. auf folgenden Grundlagen beruhen können:

   — Feststellung der dem einzelnen Bluter 1980/1985 verordneten Präparate nach Bezeichnung, Chargennummern, Hersteller und Mengen (wie ohnehin geschehen);

   — Untersuchungen von Kontrollserumchargen von 1980/1985 aus den USA gelieferten Gerinnungsfaktorkonzentraten (wie sie im August 1986 z. B. Prof. Froesner mit bemerkenswerten Ergebnissen publiziert hatte, vgl. AIFO 1986, 440 ff.);

   — retrospektive Bestimmung, soweit möglich, der Infektionszeitpunkte an eingefrorenen Blutseren (wie z. B. in München und Heidelberg durchgeführt und publiziert);

— auf Grundlage dieser Daten statistische Modellrechnungen zur möglichen „Täterschaft" einzelner Präparate/Präparategruppen;

— Bestimmung der Hersteller, deren Präparate zusammen höchstwahrscheinlich die Infektion des einzelnen Patienten verursacht hatten.

Verbleibende Ungewißheiten wären für diesen Ausnahmefall ohne jegliche Präzedenzwirkung durch erweiternde Anwendung von § 830 Abs. 1 Satz 2 BGB ausräumbar gewesen, wie in der Literatur (vgl. Bodewig, Probleme alternativer Kausalität bei Massenschäden, AcP 1985, 505/521 ff./542 ff.; Heinze VersR 1973, 1081) bereits erörtert war.

Auch an die „Vertretbarkeit" (§ 84 Satz 2 Nr. 1 AMG) waren 1987 schon Fragen möglich, die zumindest subjektive, einen echten Vergleich ermöglichende „Ungewißheit" hätten herstellen können.

Immerhin war zu jener Zeit — im Sommer 1987 — schon das Werk „AIDS — vom Molekül zur Pandemie" (M. G. Koch, Heidelberg, 1987) erschienen, zu dem im Vorwort die Frankfurter Professoren Dr. Stille und Dr. Helm bemerkten, es sei „Pflichtlektüre" nicht nur für befaßte Ärzte, „sondern auch unerläßlich für alle Entscheidungsträger, die in unterschiedlicher Art und Weise von der Thematik berührt werden". Die HIV-Infektion der Bluter sah Dr. Koch „sich zur vielleicht umfassendsten und tragischsten Katastrophe als Folge ärztlicher Tätigkeit entwickeln, ... zum schlimmsten Schaden, der vertrauensvollen Patienten jemals zugefügt worden ist" (a. a. O., S. 44), und der Zusammenhang von „prophylaktischer Hitzebehandlung bei Faktor VIII — Konzentraten" (a. a. O., Einl.) und „vielen, wahrlich unnötigen Infektionen von Blutern" (a. a. O., S. 195) war hergestellt — wenn auch nur von einer (damals) Außenseiterstimme.

b) Die Abfindungserklärungen sind inhaltlich uneingeschränkt an den Bestimmungen des AGBG zu messen. Sie können zur Wahrung ihrer Wirksamkeit — wenn gemäß §§ 133, 157 BGB möglich — nur dahin ausgelegt werden, daß sie nach Rechtsgrund und Anspruchsgegner nur die — aber auch alle denkbaren — Vermögensschäden erfassen, nicht aber auch den Ausgleich immaterieller Schäden (Schmerzensgeldansprüche). Eine andere Auslegung könnte — was das LG Koblenz (Urteil vom 3. März 1994 — 1 0 208/93 —) nicht berücksichtigt — die Unwirksamkeit der gesamten Abfindungserklärungen zur Folge haben. Ihre „geltungserhaltende Reduktion" wäre nach gefestigter Rechtsprechung nicht zulässig (BGHZ 96, 19/25).

Die Leistungen der Versicherer wären aber auch dann nicht rechtsgrundlos erbracht. Tritt bei Wegfall von Allgemeinen Geschäftsbedingungen im Zweifel ohnehin keine Gesamtnichtigkeit des Rechtsgeschäfts ein (BGH NJW 1982, 824), so ist nach dem hier für diesen Fall mutmaßlichen Willen der Klauselverwender eine Umdeutung (§ 140 BGB) in eine einseitige Schadensregulierung (in diesem Sinne BGH NJW 1970, 1122; Staudinger-Marburger, 12. Aufl., § 779 RdNr. 24) angezeigt — mit einer noch vertretbaren „entsprechenden Anwendung des Rechtsgedankens des § 830 Abs. 1 Satz 2 BGB", wie sie auch dem AMG-Gesetzgeber vorgeschwebt hat (vgl. BT-Drucksache 7/5091, S. 4 — Votum des Rechtsausschusses zu § 78 ff.; S. 10, re. Sp.).

Das Festhalten am Vertrag im übrigen wäre für die AMG-Versicherer angesichts der dargelegten objektiven Lage ihrer und ihrer Versicherungsnehmer Interessen keinesfalls eine unbillige Härte (§ 6 Abs. 3 AGBG). Das Prozeßrisiko und die prognostizierte Lebenserwartung waren schon Sicherheit genug anzunehmen, die Hämophilen würden auch ohne Abfindungsabrede die „Abrechnung" hinnehmen und von der Einklagung weiterer — von ihnen kaum noch zu Erlebenszeiten unter Beweis zu stellender — Ansprüche aus Verschulden absehen.

Die Abfindungserklärungen könnten nur dann Bestand haben, wenn sie die Abfindung nur der Vermögensschäden zum Gegenstand hätten. Diese Auslegung könnte ohne unzulässige „Geltungsreduktion" rechtlich vertretbar sein. In jeder anderen Auslegung aber wäre die Abfindungserklärung insgesamt, in allen ihren Teilen und ohne Möglichkeit gesetzeskonformer Auslegung unwirksam.

2.7.3.3 Auffassung der Bundesregierung

Auf Bitten des Untersuchungsausschusses hat die Bundesregierung mit Schreiben des Staatssekretärs im BMG vom 10. Februar 1994 ihre Rechtsauffassung zum Text der Abfindungserklärung in den Vergleichen zwischen den Haftpflichtversicherern der pharmazeutischen Unternehmen und den Hämophilen sowie Transfusionsopfern mitgeteilt. Wie sich aus der Ankündigung durch den Chef des Bundeskanzleramtes vom 26. Januar 1994 ergibt, handelt es sich um eine „insbesondere mit dem Bundesministerium der Justiz und dem Bundesministerium des Innern abgestimmte Antwort".

Die Bundesregierung hält den Text der Abfindungserklärung für „offenbar ... mit den Organisationen der Hämophilen kollektiv ausgehandelt". „Sollten die Vergleiche mit der beanstandeten Abfindungserklärung unter die Regelungen des ABG-Gesetzes fallen," sei „die Auffassung, die Drittausschlußklausel sei gemäß § 2 Abs. 1 Nr. 2 AGBG nicht Vertragsbestandteil geworden, weil sie im Kernbereich unklar und für den Kunden unverständlich sei, nicht überzeugend und keineswegs zwingend." Die Klausel Nr. 4 sei „nach ihrem Wortlaut eindeutig: Ausgeschlossen werden sollen Ansprüche gegen **jeden** anderen Dritten, sofern er als Gesamtschuldner möglicherweise in Betracht kommt". Es bleibe nur die Frage, ob sie wegen des rechtstechnischen Begriffs „Gesamtschuldner" für die Hämophilen im Kernbereich unklar war. Für die Klarheit reiche es aus, wenn den Hämophilen ersichtlich war, daß Ansprüche gegen „jeden anderen Dritten", der neben den in Nrn. 1

bis 3 genannten Schuldnern möglicherweise haftbar gemacht werden könnte, ausgeschlossen sein sollten. „Dieser Sinngehalt drängte sich aber auch für die Hämophilen auf."

Zu der Auffassung, die Drittausschlußklausel benachteilige die Hämophilen unangemessen im Sinne des § 9 Abs. 1 AGBG, soweit auch Schmerzensgeldansprüche gegen Dritte ausgeschlossen werden, die an der Herstellung und am Vertrieb der Blutgerinnungspräparate nicht beteiligt waren, wies die Bundesregierung darauf hin, daß sowohl bei der Interessenbewertung als auch bei der Erörterung der Frage, ob der Ausschluß von Schmerzensgeldansprüchen angemessen ist, zu berücksichtigen sei, „daß die pharmazeutischen Unternehmer auch im Hinblick auf die potentiell haftpflichtigen Dritten ... ein Interesse daran hatten, Innenausgleichsansprüche aus Gesamtschuldverhältnissen auszuschließen." Der pharmazeutische Unternehmer könne nach den §§ 823ff. BGB ebenfalls auf Schmerzensgeld haften (vgl. § 91 AMG), so daß er ein Interesse habe, Ausgleichsansprüche aus Gesamtschuldverhältnissen auszuschließen.

Nach Kenntnis des Untersuchungsausschusses hatte Bundesminister Seehofer an dem Vergleich „Kritik" geübt, wohingegen die Ministerialverwaltungen (BMG, BMJ) es „aus Haushaltsgründen für erforderlich" hielten, „nicht von vornherein auf den gegebenenfalls prozeßentscheidenden Inhalt der Abfindungsverträge zu verzichten" (Vermerk vom 10. Januar 1994, Nr. 232—5113—03 § 84/5). Eine Auseinandersetzung des für das AGBG zuständigen BMJ mit der Problematik von Abfindungserklärungen speziell im Pharmabereich ist dem Untersuchungsausschuß nicht erkennbar geworden.

Mit Beweisbeschluß 12-57 hat der Untersuchungsausschuß die Bundesregierung zur Vorlage der Prozeßakten betreffend die gerichtlichen Verfahren, in denen Staatshaftungsansprüche wegen der Verunreinigung von Blutprodukten gegen die Bundesrepublik Deutschland geltend gemacht wurden, aufgefordert. Mit Stand 10. Juni 1994 übermittelte das BMG — unter Beifügung der entsprechenden Aktendoppel — die Information, in vier Klageverfahren sowie zwei Antragsverfahren auf Gewährung von Prozeßkostenhilfe würden Ansprüche aus dem Gesichtspunkt der Staatshaftung erhoben. Mit Schreiben vom 9. September 1994 unterrichtete das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, das die Verfahren für die Bundesrepublik Deutschland betreibt, den Untersuchungsausschuß darüber, daß nunmehr fünf Klagen und vier Anträge auf Gewährung von Prozeßkostenhilfe anhängig sind. Der Aufforderung, in Erfüllung des Beweisbeschlusses 12-57 die dem Untersuchungsausschuß bereits vorliegenden Prozeßakten zu komplettieren bzw. bezüglich der neuen Verfahren diese zuzuleiten, kam das Bundesinstitut am 23. September 1994 nach. Dabei teilte es mit, daß ein Antragsverfahren zwischenzeitlich erledigt sei, weil das Landgericht Hamburg per Beschluß vom 6. Juni 1994 dem Antrag auf Gewährung von Prozeßkostenhilfe nicht entsprochen habe. Neu hinzugekommen sei das Verfahren betreffend einen beim Landgericht Wiesbaden eingereichten Antrag auf Prozeßkostenhilfe. Am 30. September 1994 erhielt der Untersuchungsausschuß davon Kenntnis, daß ein weiteres Prozeßkostenhilfe-Verfahren bei dem Landgericht Duisburg eingeleitet worden ist.

Aus den übersandten Akten der noch anhängigen Verfahren ergibt sich, daß zwei der fünf Antragsteller und zwei der fünf Kläger durch ihre Prozeßbevollmächtigten vortragen lassen, sie hätten mit den Haftpflichtversicherern der pharmazeutischen Unternehmen Ende der 80er Jahre Abfindungsvergleiche geschlossen. Während in dem einen Klageverfahren sich die beklagte Bundesrepublik Deutschland zur Problematik der Abfindungsvergleiche bislang nicht geäußert hat, führte sie in dem Prozeß vor dem LG Koblenz — 1 0 208/93 — aus, für die Einbeziehung des Vergleichs in den entscheidungserheblichen Prozeßstoff bedürfe es weder eines ausdrücklichen „Sich-Berufens" oder der Einrede der Beklagten; er sei vielmehr bei der Urteilsfindung „von Amts wegen" zu berücksichtigen. Im Rahmen einer rechtlichen Prüfung des vom Kläger eingeführten Gutachtens von Prof. Dr. Brüggemeier zu den Abfindungsvergleichen wurde von der Beklagten bezweifelt, ob diese den Regelungen des AGBG unterfallen und im übrigen die Argumentationslinie dargelegt, wie sie sich aus dem oben erwähnten Schreiben des Staatssekretärs im BMG vom 10. Februar 1993, an den Untersuchungsausschuß ergibt. In dem am 3. März 1994 verkündeten Urteil hat das LG Koblenz die Klage als unbegründet abgewiesen, da ein Anspruch auf Schmerzensgeld aus dem Gesichtspunkt der Staatshaftung wegen des im Abfindungsvergleich enthaltenen Verzichts ausscheide. Es ist zum einen der Auffassung, die beklagte Bundesrepublik Deutschland habe sich durch eine ausführliche Stellungnahme auf die Abfindungsvereinbarung berufen. Zum anderen sei der Verzicht auf Ansprüche gegen die Beklagte auch nicht wegen Verstoßes gegen das AGBG unwirksam. Die Klausel sei verständlich und nicht überraschend. Der Verzicht auf weitergehende Ansprüche verstoße weder gegen das Transparenzgebot noch verletze er ein schutzwertes Interesse. Das Urteil ist noch nicht rechtskräftig.

In dem Fall des Antragsverfahrens eines HIV-Infizierten — übrigens eines PPSB-Opfers — auf Gewährung von Prozeßkostenhilfe hat das BGA bislang lediglich schriftsätzlich insoweit auf das Urteil des LG Koblenz hingewiesen, daß dieses den Abfindungsvergleich mit dem AGBG für vereinbar hält. Gleiches gilt für das zweite auf die Gewährung von Prozeßkostenhilfe gerichtete Verfahren.

An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, daß der Staatssekretär im Bundesministerium für Gesundheit mit Schreiben vom 17. März 1994 an den Untersuchungsausschuß u. a. folgendes erklärt hat: „Des weiteren teile ich Ihnen mit, daß sich das Bundesgesundheitsamt, das die Bundesrepublik Deutschland in Amtshaftungsprozessen betroffener Infizierter vertritt, zur Rechtsverteidigung nicht auf die Drittausschlußklausel berufen wird."

2.7.4 Mißbrauchsverfahren gegen den Pharmapool

In einer 1986 von ihr herausgegebenen Veröffentlichung „Arzneimittelschäden – Risiko, Haftung, Versicherung" hat das gemäß § 9 Ziffer 3 der Satzung geschäftsführende Mitglied des Pharmapools — die Münchener Rückversicherungs-Gesellschaft AG — die Grundzüge der Versicherung für Arzneimittelschäden in der Bundesrepublik Deutschland wie folgt beschrieben (S. 39 f.):

„Die deutsche Versicherungswirtschaft hat vom Gesetzgeber den Auftrag erhalten, jeden pharmazeutischen Unternehmer ungeachtet des Risikos, das die von ihm hergestellten Arzneimittel kennzeichnet, bis zu 200 Mio. DM je Arzneimittel zu versichern. Das hohe Risiko ergibt sich hier nicht allein aus der beträchtlichen Deckungssumme, der strengen Haftung und dem Schadenspotential derartiger Erzeugnisse. Hinzu kommt vor allem, daß der Ausschluß bestimmter Schäden oder Arzneimittel und die Festlegung eines Jahreshöchstbetrages unzulässig sind. Ferner fällt ins Gewicht, daß die Deckungssumme pro Arzneimittel gilt. Damit entsteht eine schwerwiegende Kumulierung.

Wie hat nun die Assekuranz die ihr gestellte Aufgabe gelöst?

Um großen wie auch mittleren und kleinen Pharmaunternehmen dauerhaft sicheren Versicherungsschutz bieten zu können, war es notwendig, die gesamte Marktkapazität zusammenzufassen. So wurde — mit maßgeblicher Unterstützung auch der Rückversicherer — die Pharma-Rückversicherungs-Gemeinschaft, kurz Pharmapool genannt, geschaffen. In ihr sind ungefähr 120 Erst- und Rückversicherungsunternehmen aus elf europäischen Ländern vertreten, darunter neunzig aus der Bundesrepublik, die der Münchener Rück die Geschäftsführung dieses Pools übertragen haben.

Der Pharmapool gewährt nach seiner Satzung allen Mitgliedern und fakultativ auch Nichtmitgliedern, die im Arzneimittelgeschäft zeichnen, Rückversicherung.

Im einzelnen geschieht das wie folgt:

Die Erstversicherer stellen für einen pharmazeutischen Unternehmer jeweils eine Produkthaftpflichtpolice mit den genannten Summen aus, also insbesondere bis 200 Mio. DM pro Arzneimittel. Der Pharmapool nimmt automatisch 190 Mio. DM nach 10 Mio. DM pro Arzneimittel in Rückversicherung. Die Erstversicherer sind gehalten, ihr gesamtes nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes versichertes Portefeuille in den Pool einzubringen.

Die Satzung des Pharmapools verpflichtet die Erstversicherer ferner, die Versicherungsbedingungen und Tarife anzuwenden, die der Pool mit den Erstversicherern und den Verbänden der Versicherungsnehmer abgestimmt hat. Dabei werden zwei Tarife angeboten, die sich in je drei Risikoklassen (rezeptpflichtige, apothekenpflichtige und frei verkäufliche Arzneimittel) unterteilen.

Alle 10 Mio. DM übersteigenden Schäden tragen die Mitglieder des Pharmapools gemeinschaftlich im Verhältnis ihrer Poolanteile zur Gesamtzeichnungssumme, die heute ca. 165 Mio. DM ausmacht. Die Mindestzeichnungssumme beträgt 250 000 DM. Der Rest ist auf dem internationalen Retrozessionsmarkt gedeckt.

Den Pharmapool leitet ein fünfköpfiger Vorstand, der aus Vorstandsmitgliedern von Mitgliedsgesellschaften (Erst- und Rückversicherern) besteht.

Schäden, die 10 Mio. DM übersteigen, sind in der Bundesrepublik seit dem 1. Januar 1978 nicht bekanntgeworden. Wegen der außerordentlichen Spätschadengefahr und des ungewöhnlichen Katastrophenpotentials werden jedoch erhebliche Spätschadenreserven und Großrisikenrückstellungen gebildet, für die die westdeutschen Finanzbehörden eine steuerliche Sonderbehandlung zugestanden haben.

Die vom Pharmapool nicht gedeckten ersten 10 Mio. DM werden von den Erstversicherern selbst getragen oder anderweitig rückversichert.

Nach dem Arzneimittelgesetz unterliegt nur der Umsatz an Fertigarzneimitteln in der Bundesrepublik der Pflichtversicherung. Daher benötigen die Pharmahersteller für ihren übrigen Umsatz, auch für den Arzneimittelexport, die üblichen Produkthaftpflichtversicherungen.

Hier werden die Deckungssummen in der Regel pro Ereignis festgelegt. Sie betragen für den eigentlichen Pharmabereich vielfach nur wenige Millionen Mark, bei großen Firmen 10 Mio. DM bis 50 Mio. DM. Höhere Deckungssummen werden nur ausnahmsweise gezeichnet."

Nach dem Stand vom 1. Januar 1993 besteht der Pool aus 105 Mitgliedern (davon 18 = 17,1 % mit Sitz im Ausland), die insgesamt 160,9 Mio. DM Anteile (davon 21,85 Mio. = 13,6 % Ausland) gezeichnet haben. Die restlichen 20 % zur Erreichung der 200 Mio. DM sind auf dem internationalen, hauptsächlich dem Londoner Retrozessionsmarkt plaziert, so daß die Nettohaftung pro Poolanteil von 250 000 DM sich auf 236 539 DM beläuft.

Mit Wirkung seit dem 1. Januar 1982 (§ 3 Ziffer 7 der Satzung) hat der Pharmapool auch für seine Einbringer in London einen (aus dem Pool-Beitragsaufkommen finanzierten) Rückversicherungsvertrag abgeschlossen, der die Erstversicherer davor bewahren soll, im Falle eines Zusammentreffens mehrerer unterschiedlicher Schadensursachen die Priorität von 10 Mio. DM nochmals tragen zu müssen („Kumul-Excess-Loss-Rückversicherungsvertrag", sog. Kumul-XL).

Während die Pharmapoolretrozession in der Regel voll mit 20 % plaziert werden kann, war dies für die Kumul-XL bisher nicht erreichbar, so daß der nicht gedeckte Rest von den Mitgliedern (Erstversicherern) selbst getragen werden muß (1992 z. B. 42 %).

Um die dauernde Erfüllbarkeit der Verpflichtungen aus der „Produkthaftpflicht"-Versicherung von Pharma-Risiken sicherzustellen, hatte das Bundesauf-

sichtsamt für das Versicherungswesen (BAV) mit Rundschreiben R 3/83 vom 6. Juli 1983 aufgrund Gesetz angeordnet, daß jeder seiner Aufsicht unterliegende Pharma-Versicherer eine Rückstellung in Höhe von jeweils 150 v.H. des auf eigene Rechnung übernommenen Anteils am gesetzlichen Haftungshöchstbetrag (§ 94 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG) von 200 Mio. DM zu bilden habe („Pharma-Rückstellung"). Gewähre das Unternehmen Versicherungsschutz sowohl durch selbst abgeschlossene Verträge als auch durch in Rückdeckung übernommene Verträge, so sei für beide Bereiche je eine gesonderte Rückstellung zu bilden.

Bereits seit 1979 war vom Bundesminister der Finanzen die Großrisikenrückstellung steuerlich anerkannt und Ende 1984 die Anerkennungsfrist weiterhin verlängert worden. (BMF-Schreiben, BStBl I 1979 S. 685 u. 1985 S. 12). Seit 1990 darf die Rückstellung auf „das 15fache der verdienten Beiträge des Geschäftsjahres für eigene Rechnung" aufgestockt werden (BMF-Schreiben vom 8. Mai 1991, IV B 7 S 2775) — also derzeit für die Poolmitglieder auf rd. 617 Mio. DM (wovon z. Z. etwa 368 Mio. DM erreicht sein dürften).

Das BAV hat mit Rundschreiben vom 23. Dezember 1991 seine Anordnung R 3/83 angepaßt. Die unterschiedliche Risikosituation der Versicherer wird jetzt dadurch besser berücksichtigt, daß der Pharmarückstellung jährlich 75 v.H. des Saldos aus verdienten Beiträgen und erfolgsabhängig gewährter Beitragsrückerstattung zuzuführen sind — vermindert um die Aufwendungen für Versicherungsfälle und für erfolgsunabhängige Beitragsrückerstattung. Übersteigen die Schadensaufwendungen den Zuführungsbetrag, sind die Rückstellungen insoweit gewinnerhöhend aufzulösen.

Für den 15-Jahres-Zeitraum 1978 bis 1992 hat der Pool (siehe Schreiben des BKartA B 10 — 40/91 vom 28. Dezember 1993 an den Untersuchungsausschuß) insgesamt Bruttoprämieneinnahmen von etwa 644 Mio. DM erzielt. Nach Abzug der Kosten (Provisionen, Verwaltungskosten), der auf die Retrozession (20 % der Risiken) entfallenden Prämieneinnahmen „sowie der vom Pool für eigene Rechnung erbrachten AIDS-Versicherungsleistungen" (rd. 41,4 Mio. DM = 80 % aus 51,8 Mio. DM) sind vom Pool etwa 449 Mio. DM als „technischer Saldo" an die Pool-Mitglieder anteilig überwiesen worden. Geht man davon aus, daß hiervon jeweils 75 % der vom BAV angeordneten (steuerfreien) Großrisikenrückstellung zugeführt worden sind, so resultiert für alle Pool-Mitglieder insgesamt bis 1992 eine Großrisikenrückstellung von etwa 337 Mio. DM. Bei einer durchschnittlichen Verzinsung von 8 % ergibt sich aus diesen Reserven für den Zeitraum 1978 bis 1992 ein kumulierter Brutto-Zinsertrag von etwa 178 Mio. DM. Allein für 1993 dürfte sich der Zinsertrag auf etwa 25 bis 27 Mio. DM belaufen und bei der eingeräumten Großrisikenaufstockung in den kommenden Jahren bei unveränderter Schadenssituation weiter wachsen.

Nachdem seit 1981 beim Pharmapool zunehmend Klagen über die angespannte Kostensituation im Verhältnis Versicherungsnehmer/Erstversicherer eingegangen waren, gab die Beschwerde eines Arzneimittelunternehmens dem Bundeskartellamt im Juli 1985 erstmals Anlaß, die Prämien- und Rabattgestaltung des Pharmapools in Ansehung des seit 1978 schadensfreien Verlaufes im Rahmen der Mißbrauchsaufsicht kritisch zu überprüfen. Auch die Schwierigkeiten einer den tatsächlichen Verhältnissen angemessenen Prämienberechnung bei Versicherungen mit geringer Schadenswahrscheinlichkeit und hohem Risikopotential müßten es erlauben, die Prämien stärker an den Schadensverlauf zu koppeln. Es sei abzuschätzen, daß die jährlichen Zinserträge in wenigen Jahren die Größenordnung der jährlichen Nettoprämien erreichen könnten.

Der Pharmapool machte geltend, für das Arzneimittelrisiko könnten aussagefähige Statistiken nicht erstellt werden. Die Besonderheiten dieser Haftung insgesamt — Gefährdungs- und Verschuldenshaftung in denkbarer („Contergan") Milliardenhöhe, Wirkstoffkatastrophen, fehlendes Jahreshöchstschadenslimit, Serienschadenspotential, Größtschäden, Spätschadensproblematik, keine Risikoselektion und Ausschlußklauseln, Nebenwirkungspotential, Haftung für Unwirksamkeit von Arzneimitteln, usw. — rechtfertigten es nicht, die Prämiengestaltung wegen bislang ausgebliebener Schadenszahlungen und hoher Netto-Prämieneinnahmen als mißbräuchlich zu bezeichnen. Es wäre durchaus denkbar, „wenn nicht sogar erforderlich", neben der Großrisikenrückstellung auch für eventuelle Spätschäden — die bereits eingetreten, aber noch nicht offenkundig geworden seien — „entsprechende Reserven zu setzen". Das tatsächliche Risikopotential sei weitaus größer als die bereits rückstellungsfähig gebildeten Beträge.

Die Anregung des Bundeskartellamtes, Schadensreserven im Pool anzusetzen und diese, soweit der Pool längere Zeit schadensfrei bleibe, als Prämienrückgewähr zu vergüten, wurde vom Pool im Ergebnis ebenso abgelehnt wie das Modell, den Zinstopf auf die erreichte Höhe (netto) einzufrieren und überschießende Zinsbeträge (netto) bei längerer Schadensfreiheit als Prämien-Rückerstattung auszukehren.

Erstmals im März 1986 machten Vertreter des Pools eine Haftpflichtschadensmeldung über insgesamt 9 Mio. US-Dollar bei einem Einbringer für AIDS-infizierte Bluter in den USA dafür geltend, der Pool müsse „demnächst mit ähnlichen Schadensmeldungen aus dem deutschen Markt rechnen", was dann zur Folge habe, daß das Bundeskartellamt nach eigener Argumentation die Prämien als „zu Recht erhoben" (Vermerk vom 12. Februar 1986, B 8 — 116/84, S. 6) ansetzen müsse. Es sei auch „nur noch eine Frage der Zeit, bis auch die betroffenen Krankenkassen bei den Versicherern im Rahmen der AMG-Haftpflicht Regreß nehmen würden".

Das Argument „Arzneimittel-AIDS" ist in der Folgezeit vom Pharmapool wiederholt ins Feld geführt worden, und es war in der Tat Grund und Anlaß für die vorläufige Aussetzung des anhängigen Mißbrauchsverfahrens. Im einzelnen seien folgende Einlassungen gegenüber dem BKartA erwähnt:

— Schreiben vom 22. Mai 1986:

„Die Gefahr der Inanspruchnahme des Pharma-Pools dürfte in diesem Fall besonders hoch sein,

da durch den prima-facie Beweis der Kausalitätsnachweis für die Geschädigten kaum Schwierigkeiten machen wird.

(Die Zahl der HIV-positiven Blutspender wird vom Pool z. B. im Jahr 1984 auf etwa 2 000 und die durch sie vermittelten AIDS-Erkrankungen auf 20 % — 200 Fälle — geschätzt.)

Die Schadenshöhe pro Einzelfall dürfte im Durchschnitt 500 000 DM, in manchen Fällen erheblich mehr ausmachen. Nimmt man einen Kleinverdiener mit einem Jahreseinkommen von 40 000 bis 50 000 DM und einen Rentenanspruch der Hinterbliebenen von 30 000 DM pro Jahr sowie ein Alter von 40 Jahren im Todesfall an, ergibt sich für nur 20 Jahre bereits eine Rentenzahlung von 600 000 DM. Hinzu kommen erhebliche Heil- und Pflegekosten, da die AIDS-Erkrankung oft erst nach jahrelangen Krankenhausaufenthalten mit sehr hohen Behandlungskosten zum Tode führt.

Bei 300 Erkrankungen ergibt dies rein rechnerisch, da die Höchsthaftungssumme auf 500 000 DM festgesetzt ist, allein hieraus eine Schadenshöhe von 300 × 500 000 DM = 150 Mio. DM. . . .

Es muß betont werden, daß alle vorstehend angegebenen Zahlen vorläufig unsicher sind. Sollte sich . . . ergeben, daß 40 % der Infizierten erkranken, dürfte der Schadensfall ein Mehrfaches des erwähnten Betrages ausmachen".

— Schreiben vom 27. Mai 1987:

„Die Poolbranche droht durch eine bisher nicht absehbare große Anzahl von Schadensersatzansprüchen AIDS-infizierter Bluter belastet zu werden." Konkrete Erkenntnisse zur tatsächlichen Zahl der Geschädigten lägen zwar noch nicht vor, unabhängig davon seien „aber folgende Eckwerte bereits . . . bekannt, die bei der Berechnung des Schadens eine entscheidende Rolle spielen:

Die Behandlungskosten für einen Patienten . . . belaufen sich auf rund 200 000 DM.

Für den Schadenskomplex Hinterbliebenenrenten ist wichtig, daß nach neuen Erkenntnissen zwischen . . . 80 % und 100 % aller Infizierten über einen noch nicht geklärten Zeitraum hinweg an AIDS sterben werden.

RA Schulte-Hillen behauptet, daß ein Verschulden auf Seiten der Hersteller vorliegt (von den Herstellern bestritten) und verlangt daher Schmerzensgeld in Höhe von 200 000 DM pro Infizierten.

. . .

Mehr als 16 Firmen haben das Arzneimittel in der Bundesrepublik vertrieben, hierunter fallen auch Reimporte. Da möglicherweise die Forderung pro Anspruchsteller 400 000 DM erreicht . . ., ist die Poolbranche bereits involviert, wenn mehr als 20 Anspruchsteller auf ein Arzneimittel fallen."

— Rundschreiben Nr. 2/87 von 27. April 1987 an die Vorstände aller Mitgliedsgesellschaften:

„Sowohl die Gesamtbelastung wie auch die Verteilung des Schadens auf die Priorität und die Plasmapool-Tranche (ist) noch nicht absehbar . . . (Deshalb) können wir auch keine Reserveempfehlung abgeben. Wir erinnern jedoch daran, daß wir seit Jahren immer wieder auf die Notwendigkeit hingewiesen haben, eine Spätschadenreserve zu bilden und die Großrisikenrückstellung, die . . . in Deutschland . . . steuerlich zulässig ist, zu dotieren. Insofern ist eine evtl. zu bildende Reserve für den AIDS-Schaden zumindest teilweise bereits vorhanden."

— Besprechung am 14. Oktober 1987

Bei dieser wies der Vertreter des BKartA darauf hin, daß der Pool nach dem Selbstverständnis der Versicherer gerade für den Fall größerer Arzneimittel-Haftpflichtschäden geschaffen worden sei und zwischenzeitlich auch über entsprechende Reserven verfüge. Die Öffentlichkeit würde wenig Verständnis für seit 1978 jährlich etwa 40 Mio. DM überwiegend steuerfreie Prämieneinnahmen sowie Zinserträge hieraus einerseits und andererseits — bei einer Großrisikenreserve von über 200 Mio. DM (1978—1987) — für ausbleibende Schadenszahlungen oder dafür haben, daß bei einer ersten Inanspruchnahme sogar die Beendigung des Pools in Erwägung gezogen wurde.

Solange der Umfang der auf den Pool ggf. zukommenden Belastungen noch nicht feststeht, erscheine eine weitere Aussetzung des Mißbrauchsverfahrens sachgerecht.

— Rundschreiben Nr. 1/88 vom 28. Januar 1988

In dem als „Hilfestellung für . . . Bilanzierungsüberlegungen" gedachten Rundschreiben an die Pharmapool-Mitglieder hatte die Geschäftsführung auf noch unsicherer Grundlage der durchschnittlichen Regulierungsbeträge, realistischer Beträge für Regresse der Sozialversicherungsträger unter Gegenrechnung der sehr erheblichen Entlastung durch die Prioritäten der Erstversicherer eine „denkbare Belastung pro Poolanteil von etwa 100 000 DM . . . als brauchbaren Richtwert" für den Reservebedarf „AIDS-Komplex" anhandgegeben.

— Schreiben vom 10. Mai 1988:

Über die Verhandlungen mit den Hämophilieverbänden wird u. a. berichtet:

„Pauschalierungen . . . kommen nicht in Frage", ebensowenig Schmerzensgeldansprüche. Zugesagt hätten die Versicherer eine „großzügige, unbürokratische und schnelle Behandlung auf der Basis des § 84 AMG". Aufgrund der eingereichten Fragebögen werde „nunmehr mit 800 bis 1000 Geschädigten gerechnet", welche Zahlen sich noch erhöhen könnten. „Außerdem sind bisher nur etwa 7 Transfusionsempfänger, die mit AIDS infiziert wurden, bekannt geworden."

Mit zur Zeit 136 Anspruchstellern „konnten Abfindungsvergleiche geschlossen werden". Die

Verhandlungen mit den mehr als 30 tätigen Rechtsanwälten liefen „sehr zügig".

Gleichwohl sei mit einer schnellen endgültigen Erledigung nicht zu rechnen, „da viele Anspruchsteller aus der bekannten Angst vor sozialer Isolierung und aus anderen Gründen ihre Ansprüche nur sehr zögerlich geltend machen".

„Völlig unübersehbar" sei die weitere Entwicklung der Regreßansprüche der gesetzlichen Krankenkassen, der Ersatzkassen und der Rentenversicherungsträger. In Vorgesprächen hatten die Versicherer dargelegt, daß solche Regreßansprüche „nicht begründet sind". Es sei wahrscheinlich, daß die Krankenkassen ihre Ansprüche weiterverfolgen werden, die „im Durchschnitt bei mindestens 100 000 DM pro Fall, wahrscheinlich noch wesentlich höher sein werden. Die AOK's hätten selbst ihre durchschnittlichen Aufwendungen pro Fall auf 200 000 DM geschätzt."

Zur Höhe der erforderlichen Reserve habe der Pool mit Rundschreiben 1/88 vom 28. Januar 1988 zwar Hinweise gegeben. Es lägen aber noch nicht genug Abfindungsvergleiche vor, um darauf Durchschnittsberechnungen stützen zu können und vor allem seien die Regreßansprüche der Träger der Sozialversicherung nicht übersehbar. Selbst die Zahl von „100 000 DM pro Poolanteil" sei für die Höhe der Poolbelastung noch sehr unsicher.

Eine wichtige Unsicherheit ergebe sich auch aus der Unklarheit, wieviele Arzneimittel zugrundezulegen sind. Über diese Frage hatten „intensive Verhandlungen mit den 5 hauptbetroffenen Erstversicherern stattgefunden, die teilweise die Auffassung vertreten haben, daß es sich nur um ein einziges Arzneimittel handelt (Poolbelastung höher), eben um ein Mittel gegen Blutgerinnungsfaktormangel. Von anderer Stelle wurde die Auffassung vertreten, daß es sich um mehrere Arzneimittel handelt" (Poolbelastung niedriger). Vom Poolvorstand sei vorgeschlagen worden, „Faktor VIII und Faktor IX als je ein Arzneimittel pro Hersteller anzusehen", um den Interessen von Erstversicherern und Poolmitgliedern in vertretbarer Weise Rechnung zu tragen.

Der Vorschlag werde zur Zeit diskutiert und müsse im Einigungsfalle „sowohl mit den Retrozessionären vereinbart werden wie auch der Mitgliederversammlung vorgelegt werden" (!).

Unter den Verwaltungskosten für das Jahr 1987 erwähnt das Schreiben das Honorar für ein Gutachten von Prof. Weitnauer im Zusammenhang mit dem AIDS-Schaden.

— Schreiben vom 28. April 1989

Wie schon im vorherigen Schreiben sieht sich das geschäftsführende Mitglied Pharmapool immer noch nicht — trotz inzwischen 1 022 abgewickelter Fälle — in der Lage, die Belastung des Pools ausreichend zu überblicken. Zum einen seien in nicht wenigen Fällen eventuelle Unterhaltsansprüche offen geblieben. Offen sei ferner die weitere Entwicklung der Krankenkassen-Regresse, die der Pool zwar schon dem Grunde nach als nicht gerechtfertigt ansehe, da sowohl die Haftung wie auch der Kausalzusammenhang nicht gegeben seien, worauf sich die Versicherer den Blutern gegenüber „aus humanitären Gründen nicht berufen" hätten. Zwar sei im Laufe des Jahres 1988 der Eindruck entstanden, die Krankenkassen könnten zu einer vergleichsweisen Lösung bereit sein, jedoch sei wegen der Vielzahl der Kassen „völlig unübersehbar", wie diese Entwicklung verlaufen werde. Drei der 16 Serien hätten die Priorität von 10 Mio. DM überschritten und der Pharmapool habe inzwischen 23,9 Mio. Schadenseinschüsse gezahlt.

Erstmals erwähnt wurden die geschädigten Nichthämophilen (Bluttransfusionen, PPSB-Produkte, Fibrinkleber u. a. m. bei Operationen, bestimmten Krankheiten usw.). Bis jetzt hätten sich zwar nur ca. zehn Nichthämophile gemeldet. „Völlig unklar" sei, wieviele Personen hiervon betroffen sind. Der Pool habe nur feststellen können, daß in „Deutschland Operationen in einer fünf- oder sechsstelligen Zahl" stattfinden und dementsprechend „in Tausenden von Fällen" solche Produkte für Nichthämophile verwandt wurden. „Allein wegen der entsprechenden AIDS-Infektionen in einem norddeutschen Krankenhaus sollen zur Zeit nahezu 20 Prozesse anhängig sein oder vorbereitet werden. Es muß daher einkalkuliert werden, daß die Zahl der geschädigten Nicht-Hämophilen mindestens einige Hundert, wenn nicht eine vierstellige Zahl ausmacht." Daß sich bislang nur wenige gemeldet hätten, liege offenbar in der verständlichen Haltung von behandelten Nichthämophilen, jeglichen Gedanken an eine AIDS-Infektion weit von sich zu weisen und sich daher gar nicht untersuchen zu lassen. Es sei aber sehr wahrscheinlich, daß sich die Betroffenen nach Erkrankungseintritt melden würden, was die Darlegungen des Pools über die Spätschadensproblematik verdeutliche.

Nachdem darüber berichtet worden war, der auf die AMG-Versicherer insgesamt zukommende Aufwand für alle Bluter werde alles in allem etwa 120 Mio. DM erreichen, nahm das Bundeskartellamt mit Schreiben vom 26. September 1990 das Mißbrauchsverfahren wieder auf.

Trotz eines Netto-Schadensaufwandes von rund 32 Mio. DM hätten die jährlichen Brutto-Zinserträge aus den nun angesammelten Reserven (1990 ca. 274 Mio. DM) mittlerweile annähernd die Höhe der jährlichen Netto-Prämieneinnahmen erreicht, so daß sich die Schere zwischen Erträgen und Schadenszahlungen immer weiter öffne und das Mißverhältnis zwischen hohen wachsenden Überschüssen und Zinserträgen einerseits und relativ geringen Schadenszahlungen andererseits sich vergrößere. Für die AIDS-Schäden müsse weder die (steuerfreie) Großrisikenrückstellung noch die Spätschadenreserve in Anspruch genommen werden.

Mit Schreiben vom 5. Juli 1988 hatte zuvor auch die Kommission der Europäischen Gemeinschaften einige Bestimmungen der Satzung des Pools als bedenklich bezeichnet und um Erläuterung gebeten, ob und

warum sie zur Verwirklichung der Ziele des Pools unerläßlich seien bzw. inwieweit ein Restwettbewerb möglich sei und bestehe. U. a. hatte die Kommission die Festlegung einheitlicher Erstversicherungsprämien (§ 2 Ziffer 1 und 2 der Satzung) im Hinblick auf fehlenden Wettbewerb und die „Gefahr einer mangelnden Anpassung des Prämienniveaus an den Schadensverlauf zum Nachteil der Versicherungsnehmer" problematisiert und um Mitteilung der neueren Entwicklung der AIDS-Fälle gebeten.

Der Pharmapool (Schreiben vom 29. November 1990) hielt es angesichts der Besonderheiten des Risikopotentials (Spätschaden, Serienschaden, Katastrophenrisiko) nicht für zulässig, die Prämienhöhe am Schadensverlauf relativ kurzer Zeiträume — in Beziehung auf das Langzeitrisiko — zu messen. Bereits ein und dasselbe Arzneimittel könne eine Milliardenhaftung noch nach langer Zeit auslösen, ohne daß die Versicherer dem durch Übergang vom Ereignisprinzip auf das Anspruchserhebungsprinzip begegnen könnten (vgl. Sellschopp/Reinhold, ZfV 1986, S. 545/548f.).

Die jeweilige Gesellschaft hafte bei Pharmagroßschäden nicht nur mit dem eingenommenen Beitrag und Zinserträgen aus Bedeckungsmitteln von Rückstellungen, sondern mit ihrem gesamten Eigenkapital, zu deren Stärkung oder zur Kompensation von Verlusten deshalb die Zinsen zu dienen bestimmt seien.

Nach weiteren Besprechungen ohne Annäherung in der Sache legte der Pool am 13. Mai 1992 eine Stellungnahme vor, in der er seine Position umfassend darstellt.

Zur Zinsproblematik bemerkte der Pool, weder bestehe eine § 25 Abs. 3 der VO über die Tarife in der KfZ-Haftpflichtversicherung (Reinzinserträge) entsprechende Regelung im Pharma-Bereich, noch wären sie hier sachgerecht. „Die Zinseinnahmen seien nichts anderes als das Gegenstück zum Spätschadeneffekt des Risikos". Der Erfahrungszeitraum seit Gründung des Pools reiche als Basis zur Beurteilung eines einigermaßen ausgeglichenen Verlaufs — wie z. B. einer 20jährigen Periode — nicht aus, Zinserträge in der Vergangenheit als „dauerhafte" Erträge anzusehen. Ohne ein „angemessenes Entgelt" sei Bereitstellung von Kapazität für ein „de facto Illimitée-Risiko" nicht möglich. Die Versicherer seien davon ausgegangen, daß Zinsen nicht an die Versicherungsnehmer zurückfließen müssen. Würde letzteres der Fall sein, könnte dies die Bereitschaft der Versicherer gefährden, Deckungszusage zu bieten.

Der AIDS-Schaden sei, da er von vornherein auf einige Tausend Patienten beschränkt war, für den Bereich der Pharma-Produkthaftpflicht-Versicherung „sogar eher als untypisch" anzusehen (Schreiben vom 29. November 1990, S. 6, Stellungnahme vom 13. Mai 1992, S. 51ff.). Ein Großschaden, der wesentlich mehr Personen treffen würde, hätte das Haftungsvolumen vervielfacht. Der AIDS-Schadensfall habe allerdings gezeigt, daß das von der deutschen Versicherungswirtschaft gestellte Instrumentarium „geeignet und ausreichend ist, Schäden dieser Größenordnung schnell, angemessen und sozialverträglich zu regulieren."

Für den Bereich der Blut-Transfusionsschäden sei, obgleich die Versicherer bislang nur von wenigen Schadensfällen berichteten, nicht ausgeschlossen, daß er sich zu einem Großschaden ausweitet.

Zu den PPSB-Konzentraten stellt der Pool fest, „dieses Blutprodukt liege seit Mitte der 60er Jahre in jeder Krankenhausapotheke auf Abruf bereit und werde den Patienten bei einer Fälle von medizinischen Indikationen routinemäßig verabreicht". Zumindest bis Mitte der 80er Jahre sei das Mittel nicht AIDS-sicher gewesen, wird „Der Spiegel" 50/1991 zitiert und die Vermutung eines Anwalts wiedergegeben, daß sich bei Operationen und Geburten „mindestens 1000 Menschen mit AIDS infiziert haben".

Es ist nicht Aufgabe des Untersuchungsausschusses, die Frage zu erörtern, ob die Prämienpolitik des Pools einen Mißbrauch der durch die Freistellung von § 1 GWB erlangten Stellung im Markt darstellt.

Die deutsche Finanzverwaltung hat für die Bildung von Spätschadensreserven und Großrisikenrückstellungen „steuerliche Sonderbehandlung" zugestanden, um im Schadensfalle Opferschutz zu gewährleisten.

Rückstellungen für Haftpflichtverbindlichkeiten sind grundsätzlich nur anzuerkennen, wenn spätestens am Tage der Bilanzaufstellung ein Schadensersatzanspruch geltend gemacht ist oder wenigstens die anspruchsbegründenden Tatsachen im einzelnen bekannt geworden sind, so daß mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit Ersatzansprüchen zu rechnen ist (vgl. BFHE 140, 30). Erfüllungsbetrag für eine der Höhe nach gewisse, dem Grunde nach ungewisse Verbindlichkeit ist der volle Betrag, der zu leisten ist, wenn die Verbindlichkeit wirklich be- oder entsteht. Ist die Höhe der Verbindlichkeit ungewiß, so muß der als wahrscheinlich anzunehmende Erfüllungsbetrag geschätzt werden, (§§ 247 Abs. 1, 249 Abs. 1 Satz 1, 252 Abs. 1 Nr. 3, 253 Abs. 1 Satz 2 BGB; § 341e Abs. 3 HGB).

In pauschaler Form dürfen Rückstellungen für Haftpflichtverbindlichkeiten grundsätzlich nicht gebildet werden (Gebot der Einzelbewertung). Ist eine individuelle Bewertung tatsächlich nicht möglich, so muß die ungewisse Verbindlichkeit zumindest pauschal bewertet werden, ehe sie überhaupt nicht bilanziert wird. Im Rahmen der Pauschalbewertung erfolgt eine Berücksichtigung nach der Inanspruchnahmewahrscheinlichkeit. Es sind dann sämtliche ungewissen Verbindlichkeiten anzusetzen, abzüglich derjenigen, von denen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß der Steuerpflichtige aus ihnen nicht in Anspruch genommen wird.

In der Versicherungsbranche gehören ungewisse Verbindlichkeiten zur Eigenart der Tätigkeit und sind zu unterscheiden (§§ 341g Abs. 1 und 2, 341h Abs. 2 HGB) — eingetretene gemeldete, aber noch nicht völlig regulierte Schäden — eingetretene, aber noch nicht gemeldete (nachgemeldete) Schäden — verursachte, aber noch nicht eingetretene Schäden (Spätschäden).

Zu letzterem rechnet auch die „Pharma-Spätschadensreserve" für Schäden, die während der Versicherungszeit bereits verursacht sind (Ereignisdeckung), die aber erst später, und zwar nach Jahren oder Jahrzehnten erkannt und gemeldet werden. Gemäß der Pharmapolicen gilt ein Personenschaden im Sinne der Versicherung (nicht der § 823 BGB, § 84 AMG) als eingetreten in dem Zeitpunkt, in dem der Geschädigte erstmals einen Arzt wegen der Symptome konsultiert hat. Aus der Nachhaftung kann sich enormes Haftungspotential entwickeln. Deshalb sind die Versicherer — wie derzeit z. B. für die PPSB-Problematik — zu besonders vorsichtiger und ausreichender Dotierung der Spätschadensreserve verpflichtet.

Die der Pharma-Produkthaftpflicht-Versicherung gestattete Großrisikenrückstellung dagegen betrifft zukünftige, noch nicht eingetretene Schäden.

Großrisiken sind dadurch gekennzeichnet, daß der versicherungstechnische Ausgleich von Beiträgen und Schäden nur in der Länge der Zeit gefunden werden kann. Die Großrisikenrückstellung muß daher Mittel aufbauen, um den wahrscheinlichkeitstheoretisch in Zukunft eintretenden Totalschaden decken zu können. Den Ausgleich unzureichender Beiträge (dafür wäre eine Drohverlustrückstellung zu bilden) darf sie nicht bezwecken. Großrisikenrückstellungen setzen den risiko- und kostengerechten Beitrag voraus. Darin besteht ihr rückstellungsrechtlicher, im Hinblick auf das besondere Risikopotential zugestandener Sondercharakter. Sinn und Zweck der steuerrechtlichen Sonderbehandlung ist es, der Versicherung im Interesse des Opferschutzes den Aufbau von Reserven zu ermöglichen, um im unvorhergesehenen und unvorhersehbaren Großschadensfall voll und auch in sozialrechtlich angemessener Weise leisten zu können.

Nach § 341 Abs. 2 HGB i. d. F. des VersRiLiG vom 24. Juni 1994 (BGBl. I S. 1377) soll künftig „für Risiken gleicher Art, bei denen der Ausgleich von Leistung und Gegenleistung wegen des hohen Schadensrisikos im Einzelfall nach versicherungsmathematischen Grundsätzen ... nur in einem ... nicht bestimmbaren Zeitraum" möglich ist, eine der Schwankungsreserve „ähnliche Rückstellung" zulässig sein. § 30 Abs. 1 Nr. 1 des Entwurfes einer Verordnung des BMJ vom 22. Juni 1994 zählt dazu auch die Pharmarückstellung.

Im Zusammenhang mit der HIV-Ausgleichsregelung sollte auch geprüft werden, ob durch den BMF steuerliche Bewertungsvorbehalte an die sog. Pharmarückstellung anzubringen sind. Es kann nicht übersehen werden, daß der Pharmapool den Behalt der Zinserträge aus der Bedeckung von Schadensrückstellungen gegenüber dem BKartA (Stellungnahme vom 13. Mai 1992) ausdrücklich damit begründet hat, „die Zinseinnahmen sind insoweit nichts anderes als das Gegenstück zum Spätschadeneffekt des Risikos" und erst damit ergebe sich für „z. B. eine 20jährige Periode" der Ausgleich von Prämie und Risikopotential. Wegen dieses Zusammenhangs von Leistung und Gegenleistung ist es erforderlich, die steuerliche Anerkennung der Großrisikenrückstellung auch daran zu knüpfen, daß nicht nur 75 v. H. der verdienten Beiträge, sondern auch ein angemessener Teil der Kapitalerträge daraus der Rückstellung zugeführt werden (vgl. § 341e Abs. 1 Satz 2 HGB). Die ungewöhnliche steuerliche Regelung — ein vorsichtiger Kaufmann hat normalerweise aus versteuertem Gewinn Rücklagen zu bilden — ist nur akzeptabel, wenn möglichst vermieden wird, daß die öffentliche Hand im Falle des Falles — wie nach Contergan bei HIV-Blutprodukten nun zum zweiten Male — letztlich doch eintreten muß.

2.8 Strukturelle und individuelle Rahmenbedingungen für verantwortliches Handeln

2.8.1 Ministerverantwortlichkeit

2.8.1.1 Grundsätzliches zum Verhältnis von BGA und BMG und zur Verantwortung des Ministers

Für die Durchführung und Kontrolle des Arzneimittelgesetzes sind das BGA bzw. in seiner Nachfolge seit 1. Juli 1994 die aus ihm hervorgegangenen Bundesinstitute und das PEI als Bundesoberbehörden zuständig.

Das BGA ist durch Gesetz vom 27. Februar 1952 (BGBl. I S. 121) als selbständige Bundesoberbehörde zur Wahrnehmung von Verwaltungs- und Forschungsaufgaben auf dem Gebiet des Gesundheitswesens eingerichtet worden mit dem Auftrag, Risiken für die Gesundheit von Mensch und Tier früh zu erkennen sowie nach Möglichkeiten zu suchen, diese zu bewerten, zu begrenzen und im Rahmen seiner gesetzlichen Kompetenzen Gesundheits- und Umweltrisiken einzudämmen. Bis zu seiner Auflösung am 30. Juni 1994 war das BGA eine dem Bundesgesundheitsministerium nachgeordnete Behörde mit Zuständigkeit für das gesamte Bundesgebiet. Wie alle selbständigen Bundesoberbehörden verfügte es zwar über Eigenständigkeit und eigene Entscheidungsbefugnisse, war aber nicht frei von Weisungen des Ministeriums, es sei denn, es handelte sich um Entscheidungen in einem „ministerialfreien Raum". Solche werden z. B. bei der Tätigkeit von Prüfungsausschüssen angenommen, einer Aufgabe mit ausgeprägten Beurteilungsfunktionen also. Wenn auch zum Teil vertreten wird, daß die arzneimittelrechtliche Nachmarktkontrollentscheidung eine „normative Ermächtigung" im Sinne der Einräumung eines

Beurteilungsspielraumes enthält (vgl. den entsprechenden Nachweis bei Hart, Gutachten E II, Fn. 28), und es insoweit gewisse Übereinstimmungen mit der Tätigkeit von Prüfungsausschüssen geben mag, hat das AMG das BGA im Hinblick auf die arzneimittelrechtliche Nachmarktkontrollentscheidung gleichwohl nicht ministerialfrei gestellt. Vielmehr fällt die letztverantwortliche Entscheidung auf diesem Gebiet in den Zuständigkeits- und damit auch Verantwortungsbereich des Bundesministers.

Da nach Art. 65 S. 2 GG jeder Bundesminister die Verantwortung für seinen Geschäftsbereich zu tragen hat und das BGA zum Geschäftsbereich des BMG gehört(e), ist der Bundesgesundheitsminister verwaltungsmäßig und politisch verantwortlich für die Entscheidungen dieser Behörde, wobei die politische Verantwortlichkeit des Ministers gegenüber dem Parlament besteht und somit eine verfassungsrechtliche Dimension hat.

2.8.1.2 Betroffene Minister

Während der Zeiten, die der Untersuchungsausschuß im Hinblick auf die von ihm zu untersuchenden Probleme für relevant hält, haben folgende Personen das Amt des Bundesministers für Gesundheit bekleidet:

13. 12. 1972 — 13. 12. 1976	Dr. Katharina Focke
14. 12. 1976 — 28. 04. 1982	Antje Huber
28. 04. 1982 — 04. 10. 1982	Anke Fuchs
04. 10. 1982 — 26. 09. 1985	Dr. Heiner Geißler
26. 09. 1985 — 25. 11. 1988	Prof. Dr. Rita Süssmuth
09. 12. 1988 — 17. 01. 1991	Prof. Dr. Ursula Lehr
25. 01. 1991 — 06. 05. 1992	Gerda Hasselfeldt
ab 06. 05. 1992	Horst Seehofer

2.8.1.3 Die Verantwortlichkeit des Ministers im allgemeinen

Die verwaltungsmäßige Verantwortlichkeit des Ministers, die, wie bereits unter 2.6.3.2.1 ausgeführt, sowohl die allgemeine als auch die besondere Organ- bzw. Behördenaufsicht umfaßt und sich auf eine Rechtmäßigkeits- und Zweckmäßigkeitskontrolle erstreckt, wird durch die Ausübung von Aufsichts- und Weisungsrechten gegenüber den Bediensteten seines Geschäftsbereiches umgesetzt.

Um zu dieser Umsetzung überhaupt in der Lage zu sein, muß der Minister entsprechend informiert sein. Gewährleistet werden soll dies durch die Pflicht der zu kontrollierenden Behörde, ihn über alle wichtigen Vorgänge zu unterrichten, und zwar auch ohne besondere Aufforderung.

Auf dieser Grundlage kann der Minister dann seine Aufsichtsfunktion wahrnehmen und sowohl durch generell-abstrakte Handlungsanweisungen in Form von Verwaltungsvorschriften, Erlassen und Richtlinien als auch durch konkrete Weisungen Einfluß nehmen auf das Verhalten und die Entscheidungen der nachgeordneten Behörde.

Trägt er durch unzureichende Leitung bzw. Aufsicht dazu bei, daß die nachgeordnete Behörde sich rechtlich fehlerhaft verhält, hat er für dieses Fehlverhalten verwaltungsmäßig und politisch einzustehen. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu berücksichtigen, daß der Minister keinesfalls dazu verpflichtet ist, jede einzelne Entscheidung der nachgeordneten Behörde zu kontrollieren.

2.8.1.4 Ministerverantwortung im Hinblick auf die nachgeordneten Behörden

Fehlerhafte Leitung ist vor allem dann zu bejahen, wenn der Minister eine nachgeordnete Behörde (sachlich und/oder persönlich) nicht aufgabengerecht ausstattet.

Das BGA ist 1952 zur Wahrnehmung von Verwaltungs- und Forschungsaufgaben auf dem Gebiet des Gesundheitswesens eingerichtet worden. Es ist bzw. war in eine Zentralabteilung, das 1988 gegründete AIDS-Zentrum und sechs wissenschaftliche Institute gegliedert, von denen für die Arbeit des Untersuchungsausschusses insbesondere relevant waren das Institut für Arzneimittel (Zuständigkeiten: Zulassung und Registrierung von Medikamenten; Sammlung und Auswertung von Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen; Überwachung des legalen Verkehrs mit Betäubungsmitteln) und das Robert-Koch-Institut (Zuständigkeit: Forschung und Beratung auf dem Gebiet der Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten).

Mittels dieser Organisationsstruktur und einer erheblichen personellen und räumlichen Vergrößerung im Gefolge der Neuordnung des Arzneimittelrechts sollte gewährleistet werden, daß das BGA die ihm durch das neue AMG und seine Änderungen zusätzlich übertragenen Aufgaben auch bewältigen konnte. Es wurden zusätzliche Personal- und Sachkosten in größerem Umfang veranschlagt und bewilligt (vgl. Sander, AMG, Erl. § 77 AMG, C 5) — im Zeitpunkt seiner Auflösung beschäftigte das BGA ca. 3 000 Mitarbeiter, darunter etwa 700 Wissenschaftler.

Damit verfügte das BGA im Hinblick auf den Umgang mit der AIDS-Problematik allerdings nicht automatisch über hinreichende Kompetenz.

Sogar bei der pharmazeutischen Industrie hatte man den Eindruck, daß die Behörde dringend einer Beratung durch (externe) Experten bedurft hätte. So empfahl der als Zeuge vernommene kaufmännische Direktor bzw. (ab 1985) Geschäftsführer der Firma Immuno Dr. Schuster dem BGA mehrfach, eine externe Expertenkommission zur Beratung des Amtes zu etablieren. In einem Schreiben vom 3. November 1993 an den amtierenden Gesundheitsminister Seehofer bezog sich Dr. Schuster auf diesen Briefwechsel und stellte fest:

> „Ein zum wiederholten Male ausgesprochener dringender Vorschlag zur Etablierung einer Expertenkommission zur Beratung des offensichtlich fachlich überforderten BGA in AIDS-Sicherheitsfragen ist ebenfalls in dem Schriftwechsel zu finden . . . 1987 jedoch waren Reaktionen des Ministeriums und des BGA auf diese Schreiben nicht erkennbar."

Hinzu kommt, daß im BGA in mehreren Fällen insbesondere hinsichtlich des Führungspersonals Entscheidungen getroffen worden sind, die zumindest nicht unproblematisch erscheinen. Die Beweisaufnahme hat zu Zweifeln daran geführt, ob alle Bediensteten des BGA mit Führungspositionen diese zu jeder Zeit und in jeder Hinsicht mit dem erforderlichen inneren Engagement und der Verpflichtung allein auf die Arzneimittelsicherheit und das Wohl der Allgemeinheit ausgefüllt haben.

So hat z. B. der vom Untersuchungsausschuß als Zeuge vernommene ehemalige Präsident des BGA, Prof. Dr. Karl Überla, während seiner Amtszeit umfangreiche und einträgliche Nebentätigkeiten ausgeübt, obwohl er der ebenfalls vom Untersuchungsausschuß vernommenen ehemaligen Bundesgesundheitsministerin Antje Huber bei seiner Vorstellung versprochen hatte, bis zur Amtsübernahme alle Nebentätigkeiten zu beenden. Nach der Aussage der Zeugin Huber stellte sich später heraus, daß er diesem Versprechen nicht nachkam und auch als BGA-Präsident einen großen Teil seiner Zeit für andere Geschäfte verwendete.

Der Nachfolger von Prof. Dr. Überla im Amt des BGA-Präsidenten, Prof. Dr. Dieter Großklaus, hat bei seiner Vernehmung vor dem Untersuchungsausschuß unumwunden eingeräumt, daß es seine Philosophie gewesen sei, die Eigenverantwortung der pharmazeutischen Unternehmer zum Tragen zu bringen und das BGA „den moderierenden Zuschauer" spielen zu lassen. Insbesondere habe er keine Veranlassung gesehen, im Zusammenhang mit dem Stufenplanverfahren 1983/84 daran zu zweifeln, daß die pharmazeutischen Unternehmen ihrer Eigenverantwortung, ihre Produkte dem jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen und in Zukunft auch ohne ausdrückliche Anordnung seitens des BGA zu inaktivieren, nachkommen würden. Insoweit habe er keinen Handlungsbedarf gesehen.

2.8.1.5 Ministerverantwortung im Hinblick auf die Aufsicht

Fehlerhafte Aufsicht liegt insbesondere vor, wenn der Minister es versäumt, bei komplexen rechtlichen Entscheidungen durch generell-abstrakte Anweisungen den Möglichkeitsraum der Entscheidung einzuengen bzw. den Entscheidungsprozeß zu organisieren, sich nicht hinreichend informiert oder auch, wenn er trotz konkreter Hinweise darauf, daß die nachgeordnete Behörde ihre Aufgaben nicht dem Recht gemäß erfüllt, nicht einschreitet.

2.8.1.5.1 Aufsichtsrechtliche Organisationspflichten

Da bei komplexen, wissenschaftsabhängigen Verwaltungsentscheidungen praktisch nur noch die richtige Organisation des Entscheidungsprozesses eine gewisse Gewähr für auch materiell richtige Entscheidungen bietet, kommt ihr ein besonderer Stellenwert zu.

Der Bundesgesundheitsminister hat durch eine Verwaltungsvorschrift das Stufenplanverfahren organisiert und damit der überragenden Bedeutung der Organisation der Nachmarktkontrollentscheidung Rechnung getragen.

An dem Verfahren läßt sich zwar einiges kritisieren, u. a. daß nur die Arzneimittelhersteller, nicht aber die Patienten durch fachkompetente Vertreter an ihm beteiligt sind. Dadurch können die Arzneimittelhersteller, nicht aber kompetente Patientenvertreter ihre Sicht der Dinge darlegen, so daß die Verwaltungsentscheidung letztlich nur von einer Seite unter erhöhtem Rechtfertigungsdruck steht. Allerdings können solche Organisationsanforderungen wohl noch nicht als sicherer Bestandteil des Aufsichtsrechts betrachtet werden (vgl. Hart, Gutachten III 3 c).

2.8.1.5.2 Aufsichtsrechtliche Unterrichtungsobliegenheiten

Da die Nachmarktkontrollentscheidung im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Überwachung durch das BGA hochrangige Rechtsgüter von Patienten betrifft und letztere weder am Stufenplanverfahren beteiligt sind noch sonst eine Möglichkeit haben, selbst auf die Entscheidung Einfluß zu nehmen, existieren in diesem Bereich strenge Unterrichtungsobliegenheiten. Das bedeutet, daß es sicherlich nicht ausreichend wäre, wenn das BMG sich jeweils nur aufgrund von konkreten Beschwerden über die Nachmarktkontrolle informieren würde; es muß sich vielmehr über alle wichtigen Vorgänge, insbesondere auch die laufenden Stufenplanverfahren unterrichten lassen, um eine rechtmäßige und zweckmäßige Entscheidung sicherzustellen.

Alle von dem Untersuchungsausschuß als Zeugen vernommenen (ehemaligen) Bundesgesundheitsminister haben ausgesagt, daß sie in ständigem Kontakt mit dem BGA gestanden haben und über wichtige Vorgänge und Entscheidungen informiert worden sind.

Ob dies allerdings tatsächlich stets der Fall war, erscheint eher zweifelhaft, wie drei Beispiele aus der erwähnten Vernehmung zeigen.

Die ehemalige Gesundheitsministerin Huber hat ausgesagt, sie habe ungefähr jede Woche Leitungsbesprechungen — zum Teil unter Beteiligung des Präsidenten des BGA — gehabt und selbst auch Besuche beim BGA gemacht. Gleichwohl ist sie nach ihrem Bekunden während ihrer Amtszeit „mit den gravierenden Themen, wie z. B. HIV-verseuchte Blutkonserven oder hepatitisverseuchte Blutkonserven ... nicht konfrontiert worden"; große Diskussionsprozesse habe es in dieser Hinsicht nicht gegeben.

Dies hat den Untersuchungsausschuß insofern befremdet, als man sich in der Amtszeit der Zeugin der Hepatitis-Risiken, die vorher eklatant verharmlost worden waren, durchaus deutlich bewußt wurde, wie insbesondere durch die Veröffentlichung des Direktors des Robert-Koch-Instituts, Dr. Wilhelm Weise, mit dem Titel: „Hepatitisübertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs" vom

März 1979 nachdrücklich belegt. In dem genannten, im Bundesgesundheitsblatt veröffentlichten Artikel analysiert und beschreibt Dr. Weise völlig zutreffend die Gefahrensituation und unterbreitet eine Reihe von Vorschlägen, die — wären sie umgesetzt worden — weitere Hepatitis-, aber auch HIV-Infektionen hätten vermeiden können. Auf eine entsprechende Frage hin bekundete die Zeugin, daß sie es vor diesem Hintergrund für erforderlich gehalten hätte, mit einem solchen Problem als Ministerin konfrontiert zu werden, sich aber nicht daran erinnere, daß dies geschehen sei.

Dem ehemaligen Gesundheitsminister Dr. Geißler ist sogar das Schreiben eines Nobelpreisträgers nicht bzw. erst mit mehrmonatiger Verspätung vorgelegt worden, in dem der Minister auf den Antrag des Virologen Prof. Hunsmann auf Unterstützung zur Herstellung eines HIV-Antikörper-Tests (ELISA) als Routinetest für Blutspender vom 30. November 1984 hingewiesen wird.

Bei der ehemaligen Gesundheitsministerin Prof. Dr. Rita Süssmuth war es ein Schreiben der Firma Immuno GmbH vom 1. Juli 1987 an Prof. Dr. Steinbach, von dem sie nach ihrem Bekunden keine Kenntnis erhielt.

In dem Schreiben wirft die Immuno GmbH die Frage auf, warum nach wie vor keine Virusinaktivierungsverfahren vorgeschrieben und für Faktor IX-haltige Arzneimittel überhaupt noch keine Maßnahmen ergriffen worden seien, und weist darauf hin, daß es durch Faktor IX-haltige PPSB-Präparate zu einer unbekannten Zahl von HIV-Infektionen gekommen sein dürfte.

Ein Schreiben solch wesentlichen Inhalts hätte der Ministerin nach der Überzeugung des Untersuchungsausschusses zur Kenntnis gebracht werden müssen.

2.8.1.5.3 Aufsichtsrechtliche Nachprüfungspflichten

Da im Bereich der Nachmarktkontrolle der Verwaltungsrechtsweg den Patienten — zumindest faktisch — versperrt ist, ist hier eine erhöhte Kontrolle der aufsichtsbefugten Behörde erforderlich. Diese setzt voraus, daß die aufsichtsbefugte Behörde, d. h. konkret der zuständige Minister, sich fortlaufend über alle wichtigen Vorgänge und Entscheidungen informiert und deren Schlüssigkeit überprüft. Herausgehobene Vorgänge sind auch dem Minister vorzulegen.

Ob dies hinsichtlich des Untersuchungsgegenstandes immer der Fall war, erscheint dem Untersuchungsausschuß äußerst zweifelhaft.

So sagte der ehemalige Gesundheitsminister Dr. Heiner Geißler aus, er sei, gerade auch im Verlauf des in seine Amtszeit fallenden Stufenplanverfahrens zu den Faktor VIII-Präparaten zu jeder Zeit voll informiert gewesen. Er habe sich mit Sicherheit vortragen lassen, welche Konsequenzen das BGA aus diesem Verfahren gezogen hat, welche Entscheidungen gefällt worden sind, möglicherweise auch zu welchem Datum die Maßnahmen in Kraft treten sollten. Er habe aber weder aufgrund der Darlegungen seiner Beamten noch aufgrund sonstiger Informationen einen Anlaß gesehen irgendetwas zu korrigieren. Die Entscheidungen hätten im Einklang gestanden mit der weitgehend übereinstimmenden Beurteilung der Fachwelt. Im wesentlichen habe es keine Widerstände und Einwände gegen das Vorgehen des BGA gegeben. Soweit überhaupt Einwände erhoben worden seien, hätten sich diese nicht dagegen gerichtet, daß das BGA nichts täte, sondern daß es bereits über das hinausginge, was notwendig wäre.

Das Manko scheint hier nicht darin gelegen zu haben, daß der Zeuge sich seiner Ministerverantwortung nicht bewußt gewesen wäre, sondern eher darin, daß er von den ihm unterstellten Beamten offensichtlich nur unvollständig informiert wurde. So muß an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen werden, daß im Rahmen des Stufenplanverfahrens viele maßgebliche Firmen recht massiv die Einführung von Inaktivierungsverfahren forderten, was vom BGA jedoch nicht berücksichtigt wurde.

Auch alarmierende Publikationen wurden nicht wahrgenommen bzw. jedenfalls nicht so ernst genommen, als daß man sie dem Minister vorgelegt hätte. Im Juni 1983 erschien z. B. im „Spiegel" ein Artikel von Dr. Hans Halter mit dem Titel „AIDS — Eine Epidemie, die erst beginnt?". Dieser Artikel enthielt neben einer wissenschaftlich korrekten Darstellung des Geschehens die plausible Theorie, daß eine eminent große Gefährdung der Volksgesundheit sich entwickeln könne, und den Hinweis darauf, daß die Regierung in den Vereinigten Staaten zögerlich handele. Daß dieser Hinweis absolut korrekt war, haben auch die Sachverständigen Dr. Francis und Prof. Chermann bestätigt, die bei ihrer Vernehmung vor dem Untersuchungsausschuß mehrfach darauf hingewiesen haben, daß es in den Vereinigten Staaten gewichtige politische Kräfte gab, die der Veröffentlichung ihrer Erkenntnisse und einem frühzeitigen und entschlossenen Handeln Widerstand entgegensetzten.

Hätte man den frühen Hinweis auf die in den USA betriebene Verzögerungstaktik ernst genommen, hätten sich die zuständigen Stellen in der Bundesrepublik Deutschland nicht später ständig auf die Maßnahmen oder Nichtmaßnahmen der Vereinigten Staaten von Amerika berufen können.

Aus der Beweisaufnahme ergeben sich keine Anhaltspunkte, daß unter den o. a. Gesichtspunkten ein Versäumnis auch des BMG gegeben ist.

Zwar ist bis heute die nationale Eigenversorgung mit Plasma in Umsetzung der Empfehlungen des Europarates — Nr. R (80) 5 vom 30. April 1980, Nr. R (81) 14 vom 11. September 1981 und Nr. R (83) 8 vom 23. Juni 1983 (vgl. 2.3.5.2) — sowie entsprechender Empfehlungen der WHO nicht verwirklicht. Während eine Eigenversorgung mit zellulären Blutbestandteilen und Frischblut seit langem existiert, ist die Bundesrepublik Deutschland bis heute bei Blutplasma von Importen insbesondere aus den USA abhängig geblieben.

Die rasche Umsetzung dieser Empfehlungen in Nachbarstaaten z. B. in Belgien und Norwegen hat — wie

die Aussagen der vom Untersuchungsausschuß gehörten Sachverständigen, Prof. Thiry und Prof. Solheim, gezeigt haben — zu Beginn der 80er Jahre zu einer signifikant niedrigeren Infektionsrate bei den Empfängern von Blutprodukten mit HBV, HCV und HIV geführt.

Der Zeuge Dr. Geißler führte bei seiner Vernehmung zu diesem Punkt aus, daß man während seiner Amtszeit im Ministerium durchaus den Zusammenhang zwischen der hohen Importabhängigkeit bei Plasma und der in der Bundesrepublik Deutschland praktizierten Hochdosistherapie gesehen habe. Wörtlich sagte der Zeuge Dr. Geißler:

> „Von der europäischen Ebene, vom Europarat war ja 1983 in Form der Empfehlung vor allem die Frage der Importe und der Selbstversorgung angesprochen worden. Das hat in den Gesprächen im Ministerium eine große Rolle gespielt. Aber auch hier war es dann so, daß bei allem Hin und Her eine übereinstimmende Meinung da war — und ich habe keinen Anlaß gehabt, diese Auffassung zu konterkarieren; ich wäre auch gar nicht dazu in der Lage gewesen —, daß wir auf Importe auch aus den Vereinigten Staaten nicht verzichten können. ...
>
> Wenn man bei einem so hohen Blutbedarf wie in Deutschland — und eben auch der spezifischen Therapie, die hier betrieben worden ist, überproportional hohe Blutmengen benötigt — kann ich als Minister ja nicht in die Therapiefreiheit eingreifen und sagen: Herr Egli oder Herr X oder Herr Y, verändern Sie bitte mal Ihre Therapie ... Das ganze Schlimme, was sich da entwickelt hat, hätten wir weitgehend verhindern können, wenn wir eine eigenständige, autarke Blutversorgung gehabt hätten ... Aber das konnte ich nicht im Jahre '82, '83, '84 aus dem Boden stampfen. Dann hätte man damit Mitte der 70er Jahre anfangen müssen. Das braucht seine Zeit, bis sie so etwas haben. ... Wir haben es bis heute nicht geschafft."

Die Zeugin Prof. Süssmuth sagte zum Thema Eigenversorgung über ihre eigene Amtszeit als Gesundheitsministerin ähnliches aus:

> „In meiner Zeit hat dieses Thema ebenfalls eine zentrale Rolle gespielt, aber immer auf dem Hintergrund: Können wir Blutimporte angesichts ... der AIDS-Gefahr vermeiden. Ich kann nur vom Ergebnis her ... aussagen: Wir werden uns bemühen — ja; aber Inaussichtstellung konkreter Möglichkeiten — gering. Warum? ... Wir haben einen hohen Blutverbrauch. Wir haben bei den Blutprodukten mit Hochdosierung gearbeitet ... Die Bereitschaft, hier eine entscheidende Veränderung in der Therapie vorzunehmen, lag zu meiner Zeit nicht vor, trotz des Risikos; im Gegenteil, es wurde gesagt: Wir haben das Risiko ja weitgehend ausgeschaltet durch die Testung der Ausgangsmaterialien."

Der Untersuchungsausschuß stimmt der Aussage des Zeugen Dr. Geißler insofern zu, daß ein solcher Schritt nicht in solch kurzer Zeit wie bei relativ bevölkerungsschwachen Ländern wie Norwegen realisierbar war. Allerdings stellt sich die Frage, ob nicht mit dem Auftreten der neuen Gefahr (nach Hepatitis) einer tödlich verlaufenden Infektion mit HIV durch importierte Plasmaprodukte ab Frühjahr 1983 das Bundesgesundheitsministerium beschleunigte Maßnahmen hätte ergreifen müssen, diesen Sicherheitsschritt zu vollziehen.

Nach mehreren vergeblichen Anläufen in den 14 Jahren seit der ersten Empfehlung des Europarates werden nunmehr im zeitlichen Zusammenhang mit der Tätigkeit des Untersuchungsausschusses und nach dessen Empfehlungen im Zwischenbericht wirksame Schritte zur Schaffung der Plasmaeigenversorgung eingeleitet.

Für diesen noch bestehenden Mangel tragen — wenn überhaupt — alle Gesundheitsminister von Bund und Ländern seit 1980 politische Mitverantwortung.

Der Untersuchungsausschuß bemängelt, daß die 1983 erkennbare Gefahrensituation nicht zum Anlaß genommen wurde, die Hochdosistherapie im internationalen Vergleich zu überprüfen. Der Untersuchungsausschuß verweist auch hier auf das Beispiel Norwegen und stellt fest, daß bei erkannten Sicherheitsrisiken, die aufgrund der aus der Hochdosistherapie resultierenden Importabhängigkeit von den USA deutlich geworden waren, für eine beschränkte Zeit Einschränkungen der Therapie mit dem Ziel einer Verbrauchsminderung nicht nur möglich (wie die Untersuchungen des Ausschusses erwiesen haben), sondern im Interesse der Patientensicherheit sogar geboten waren.

Ein weiterer Vorfall, der Zweifel daran aufkommen läßt, ob die Bundesgesundheitsminister — zumindest in aller Regel — durch ihre Beamten gut und richtig beraten waren, fällt in die Amtszeit der ehemaligen Gesundheitsministerin Prof. Dr. Rita Süssmuth.

Am 4. Mai 1987 erschien eine Pressemitteilung des BMJFFG, in der die gegen das BGA und Mitarbeiter des BMG im Zusammenhang mit der Behandlung von Präparaten für Bluter erhobenen Vorwürfe zurückgewiesen wurden und es u. a. hieß:

> „Schon 1983 wurden bei der Herstellung der Präparate Verfahren angewandt, mit denen insbesondere durch Erhitzen HIV-Viren abgetötet werden. Diese Hitzeinaktivierung, die anfangs auf die Zerstörung von Erregern der Hepatitis zielte, hat gleichzeitig eine durchgreifende Wirkung auf die empfindlicheren und damit leichter zu zerstörenden AIDS-Viren. Darüber hinaus wurde vom Bundesgesundheitsamt vor der Herstellung eines Antikörper-Tests eine Reihe weiterer Maßnahmen zusätzlich getroffen.
>
> ... Dementsprechend wurde bestimmt, daß spätestens ab 1. Oktober 1985 keine Präparate mehr in Verkehr gebracht werden durften, die nicht vorher — neben der Inaktivierung — auf HIV-Antikörper getestet waren ...
>
> Bluter brauchen nach diesen Regelungen in der Bundesrepublik Deutschland nicht zu befürchten, bei der Anwendung der für sie lebenswichtigen Präparate mit AIDS infiziert zu werden. Dagegen schützen nebeneinander sowohl die 1984 eingeführte Inaktivierung als auch der seit 1. Oktober 1985 zwingend vorgeschriebene AIDS-Test."

Dieser Pressemitteilung lag ein Aktenvermerk vom 28. April 1987, angefertigt vom zuständigen Abteilungsleiter im BMJFFG, Prof. Dr. Manfred Steinbach, zugrunde, in dem es heißt:

„Die ab 1984 gemäß Bescheid geforderte Inaktivierung von Präparaten kann mit unterschiedlichen Methoden erfolgen."

Wie auch von Prof. Dr. Steinbach in seiner Vernehmung vor dem Untersuchungsausschuß selbst eingeräumt, ist die darin enthaltene Sachdarstellung, daß in dem Bescheid vom 8. Juni 1984 die Auflage gemacht wurde, daß eine Virusinaktivierung stattzufinden hat, nicht zutreffend. Der Untersuchungsausschuß vermochte allerdings nicht aufzuklären, wie es zu dieser falschen Sachdarstellung gekommen ist.

2.8.2 Wissenschaftsberatung der Regierung

Vor dem Hintergrund der Ausführungen unter 2.8.1.5 stellt sich die Lage so dar, daß unter den derzeit bestehenden Bedingungen die Minister nicht zu jedem Zeitpunkt und nicht in jeder Hinsicht die Beratung erfahren haben, die sie benötigt hätten, um ihrerseits optimal ihrer Ministerverantwortlichkeit gerecht werden zu können.

Insbesondere vor dem Hintergrund dessen, daß ein Minister, wie auch die vernommenen ehemaligen Bundesgesundheitsminister mehrfach betont haben, sich auf das verlassen können muß, was ihm seine Fachleute und die Experten allgemein sagen, kommt der Auswahl dieser Experten und den bereits angesprochenen Personalentscheidungen im Leitungsbereich der zuständigen Behörden eine überaus große Bedeutung zu.

2.8.2.1 Auswahl von Führungspersonal

Hier sind in der Vergangenheit nicht immer optimale Entscheidungen getroffen worden, was nach der anläßlich seiner Vernehmung geäußerten Ansicht des ehemaligen Gesundheitsministers Dr. Geißler aber auch damit zusammenhängt, daß es insbesondere in den 80er Jahren sehr schwierig war, Professoren oder sonstige Mediziner mit Rang und Namen und Kapazität und Fachwissen zu finden, die dazu bereit waren, eine mit A 16 oder B 2 BBesO bewertete Position im öffentlichen Dienst zu übernehmen, obwohl sie als Ordinarius mit der Möglichkeit, Privatpraxen zu haben, oder in der freien Wirtschaft ohne weiteres siebenstellige Jahreseinkommen erzielen konnten. Da sei häufig die einzige Möglichkeit, „um einen Professor in so ein Amt reinzukriegen", gewesen, daß man ihm Nebentätigkeiten gestattet habe. Hinzu komme, daß die das Arzneimittelwesen überwachenden Beamten auch psychologisch in einer sehr schwierigen Situation gewesen seien, da sie bei der Erfüllung ihrer Aufgabe Fachleuten von der Industrie und den Verbänden gegenübergestanden hätten, die ein zehn- oder zwanzigfach höheres Einkommen hatten als sie selbst.

2.8.2.2 Umgang mit kritischen Stimmen

Aufgrund der von ihm durchgeführten Beweisaufnahmen hat der Untersuchungsausschuß eine Reihe von Anhaltspunkten dafür gefunden, daß Wissenschaftler und Fachleute, die schon sehr frühzeitig vor AIDS gewarnt und Positionen vertreten haben, die mit der „herrschenden Meinung" nicht vereinbar waren, massiv in ihrer Aufklärungs- und Öffentlichkeitsarbeit behindert worden sind.

So hat der ehemalige Vorstand des Max von Pettenkofer-Instituts, Prof. Dr. Friedrich Deinhardt, der damals zugleich auch einer der Hauptberater der Bundesregierung in Gesundheitsfragen war, versucht, die von seiner Meinung abweichende Meinung anderer Wissenschaftler zu unterdrücken. Dies ging so weit, daß er dem Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Virologie an seinem Institut, Prof. Dr. Gert Frösner, unter Berufung auf das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst mit einem Schreiben vom 17. Dezember 1986 untersagte, ein für denselben Tag geplantes Interview mit dem Bayerischen Fernsehen zum Thema AIDS zu geben. Dieser Vorfall ist zu sehen vor dem Hintergrund, daß Professor Frösner die Meinungen von Professor Deinhardt für wissenschaftlich falsch hielt und dies auch in die öffentliche Diskussion einzubringen versuchte. So hat er sich mit Briefen vom 13. Dezember 1986 und vom 12. Februar 1987 an die damalige Bundesgesundheitsministerin Prof. Süssmuth und mit einem Brief vom 24. Januar 1987 an den damaligen Abteilungsleiter im BMJFFG Prof. Steinbach gewandt und auf die Fehlbeurteilungen der Virologen einschließlich Prof. Deinhardt hingewiesen sowie die Einbeziehung von Epidemiologen als Berater des Ministeriums gefordert. Mit Prof. Deinhardt hat er, wie insbesondere in seinem Schreiben vom 5. Oktober 1987 dokumentiert, immer wieder auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung gesucht. Seine eindringlichen Warnungen vor einer Fehlbeurteilung und Verharmlosung der Situation führten allerdings nur zur eigenen Diskriminierung und Ausgrenzung. Zur vollständigen Dokumentation dieses Vorgangs ist der Briefwechsel zwischen Prof. Deinhardt und Prof. Frösner unter 4.1 (Dokument 80) wiedergegeben.

Ein zweites Beispiel dafür, daß kritische Beamte es überaus schwer hatten, ihre abweichenden Meinungen zu Gehör zu bringen, ist der Fall der Direktorin der Fachgruppe „Allgemeine Virologie" innerhalb der Abteilung Virologie im RKI, Prof. Dr. Johanna L'age-Stehr. Sie vertrat insbesondere ab 1986/87 eine auch ihrer Behörde gegenüber eher kritische Position und war der Meinung, daß nicht genug im Kampf gegen AIDS getan werde.

Bei ihren Versuchen, dies auch öffentlich zu äußern, gab es von seiten des BGA Widerstände. Prof. L'age-Stehr wurde in den Jahren 1987 und 1988 mehrfach ermahnt, außerhalb des BGA kritische Äußerungen zu unterlassen bzw. sich in der Öffentlichkeit mit kritischen Äußerungen zurückzuhalten. So wurde ihr durch einen am 17. März 1988 vom Vizepräsidenten des BGA erlassenen Bescheid genehmigt, am 29. April 1988 einen Vortrag zu halten, allerdings mit einer wesentlichen Einschränkung:

„... ich genehmige Ihnen, in der Urania am 29. April 1988 den Vortrag „Aids — Was wissen wir heute, was können wir tun" zu halten. Jedoch mache ich Ihnen zur Auflage, daß Sie Ihre Darstellungen auf sachlich fundierte Tatsachen beschränken und sich jeglicher wertenden und gesundheitspolitischen Äußerung enthalten, die im Widerspruch zu den Ihnen bekannten Vorstellungen des Bundesministeriums für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit steht."

Am 25. April 1988 führte der Präsident des BGA in Anwesenheit eines Vertreters der Rechtsabteilung ein Abmahnungsgespräch mit Prof. L'age-Stehr, in dem sie dazu befragt wurde, ob sie im Rahmen des staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahrens gegen Prof. Überla einem mit diesem Verfahren befaßten Rechtsanwalt Hinweise gegeben habe, und in dem ihr bedeutet wurde, sie dürfe keine Äußerungen tun, die den Eindruck erwecken könnten, daß das BGA im Zusammenhang mit HIV-Risiken bei Blutpräparaten Amtspflichten verletzt habe. In dem von dem Vertreter der Rechtsabteilung erstellten Besprechungsvermerk zu diesem Gespräch heißt es:

„... Sie (Frau Dr. L'age-Stehr) habe zu keiner Zeit ... außerhalb des BGA tätigen Dritten gegenüber sich in der Weise geäußert, daß der Eindruck entstanden sein könnte, das BGA habe im Zusammenhang mit HIV-Risiken behafteten Blutpräparaten Amtspflichten verletzt. Gleichwohl habe sie als Ärztin Besorgnis, ob alle notwendigen Maßnahmen getroffen worden seien. Sie sei nicht mehr beteiligt worden und kenne den Stand nicht. Im übrigen habe sie erst 1987 davon Kenntnis erhalten, daß in dem Widerspruchsbescheid zu Faktor VIII-haltigen Präparaten entgegen dem Vorentwurf, in dem ein Inaktivierungsverfahren vorgeschrieben worden sei, lediglich die Auflage erteilt wurde anzugeben, ob und nach welchen Verfahren eine Behandlung des Präparates mit dem Ziel einer Virusinaktivierung durchgeführt wurde.

Frau Dr. L'age-Stehr wurde von Präs eindringlich darauf hingewiesen, daß, wenn unterschiedliche Meinungen zu getroffenen oder zu treffenden Maßnahmen bestünden, diese im Hause zu klären wären. Auch im Rahmen der Fürsorgepflicht wurde darauf verwiesen, alle Äußerungen gegenüber Dritten, insbesondere da hier ein Ermittlungsverfahren schwebe, zu unterlassen. Präs ermahnte nachdrücklich an die Wahrnehmung der Verantwortung ..."

Vorkommnisse wie die beiden beispielhaft herausgegriffenen belegen, daß in der Vergangenheit Selbstkritik innerhalb von Wissenschaftsbehörden zum Teil unterdrückt wurde und eine offene und unvoreingenommene Diskussion unter gleichberechtigter Beteiligung aller fachkompetenten Wissenschaftler nicht immer stattfinden konnte.

Es müßte überlegt und geprüft werden, wie hier für die Zukunft Verbesserungen — auch im Hinblick z. B. auf wissenschaftliche Beiräte und die Besetzung von Gremien — erreicht werden können, um zu gewährleisten, daß die unterschiedlichsten Positionen in den wissenschaftlich-gesundheitspolitischen Diskussions- und Meinungsbildungsprozeß Eingang finden und damit die Grundlage geschaffen wird für eine wirklich optimale Beratung derjenigen, die letztlich Entscheidungen treffen und die politische Verantwortung hierfür tragen müssen.

2.8.3 Nebentätigkeiten

Entsprechend Ziffer I Nr. 2, 12. bis 14. Spiegelstrich des Untersuchungsauftrages hatte der Untersuchungsausschuß aufzuklären, ob es Interessenkollisionen bei Mitarbeitern des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesgesundheitsamtes oder den Instituten gegeben hat und welche Nebentätigkeiten (Vorträge, Gutachten etc.) von diesen Mitarbeitern ausgeübt wurden.

Zur Klärung dieser Fragen hat der Untersuchungsausschuß insgesamt acht Beweisbeschlüsse (Beweisbeschlüsse 12-8, 12-17, 12-24, 12-26, 12-27, 12-28, 12-43, 12-58) gefaßt:

Um zunächst ein möglichst umfassendes Bild der Nebentätigkeiten der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesgesundheitsamtes zu erhalten, hat der Untersuchungsausschuß durch Beweisbeschluß 12-8 vom BMG eine umfassende Aufstellung der Nebentätigkeiten von Mitarbeitern, die im weitesten Bereich HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" tätig sind, gefordert und gleichzeitig das Bundesministerium und das BGA aufgefordert, gegebenenfalls selbst erhaltene Zuwendungen darzulegen.

Mit Schreiben vom 20. Januar 1994 hat das BMG dem Untersuchungsausschuß die geforderte Aufstellung der Nebentätigkeiten der Mitarbeiter des Bundesministeriums und des BGA vorgelegt, aus der jedoch eine Zuordnung der Nebentätigkeiten zu bestimmten Mitarbeitern noch nicht hervorging, und mitgeteilt, daß Geldmittel oder andere geldwerte Leistungen von Unternehmen/Institutionen, die mit der Gewinnung, Verarbeitung, Veräußerung oder Anwendung von Blut und Blutprodukten im weitesten Sinne tätig sind, weder dem Bundesministerium noch dem BGA zugewendet wurden.

Mit Beweisbeschluß 12-17 wurde Beweisbeschluß 12-8 dahingehend erweitert, daß zum einen auch andere, der Aufsicht des BMG unterstehende Institute und die vom Bundesministerium für Gesundheit mitfinanzierten Institute zum anderen auch ehemalige Mitarbeiter einbezogen wurden, die in dem Zeitraum ab 1. Oktober 1980 im weitesten Bereich HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" tätig waren. Die Antwort auf diesen Beweisbeschluß erfolgte teilweise von ehemaligen Mitarbeitern direkt, teilweise durch das BMG oder die Institute.

Durch Beweisbeschluß 12-24 wurden bei der Staatsanwaltschaft beim Landgericht Frankfurt am Main diejenigen Akten zu einem dortigen Ermittlungsverfahren, die Angaben zu Nebentätigkeiten von Bediensteten des BGM und des BGA enthalten, angefordert. Die Akten wurden mit Schreiben vom 10. Mai 1994 vom Hessischen Ministerium der Justiz dem Untersuchungsausschuß zur Verfügung gestellt.

Nach Auswertung der Antworten zu den Beweisbeschlüssen 12-8 und 12-17 wurde durch Beweisbeschluß 12-26 das BMG aufgefordert, zu ganz bestimmten, im einzelnen aufgeführten Nebentätigkeiten eine Auflistung vorzulegen, aus der sich ergeben sollte, welche derzeitigen und ehemaligen Bediensteten des Ministeriums, des BGA und des PEI bei welchen Institutionen welche Nebentätigkeiten im einzelnen ausgeübt sowie welche Amtsaufgaben die jeweiligen Bediensteten wahrgenommen haben. Gegen die namentliche Nennung der betroffenen Mitarbeiter hatte das BMG rechtliche Bedenken erhoben und dem Untersuchungsausschuß unter Berücksichtigung eingeholter Stellungnahmen des Bundesbeauftragten für den Datenschutz sowie der Bundesministerien des Inneren und der Justiz einen Vorschlag zur Konkretisierung des Beweisbeschlusses 12-26 unterbreitet.

Da der Untersuchungsausschuß zu der Überzeugung gelangte, daß die vom BMG vorgetragenen rechtlichen Bedenken allenfalls das Ministerium selbst als Dienstherr der Bediensteten betraf, die Bediensteten jedoch gegenüber dem Untersuchungsausschuß unmittelbar verpflichtet sind, die entsprechenden Angaben zu machen, wurde auf diesen Vorschlag des Ministeriums nicht eingegangen; vielmehr hat der Untersuchungsausschuß die von ihm für notwendig erachteten Auskünfte durch den direkt an die derzeitigen und ehemaligen Mitarbeiter gerichteten Beweisbeschluß 12-58 eingeholt. Aufgrund dieses Beweisbeschlusses haben alle betroffenen ehemaligen und derzeitigen Mitarbeiter die entsprechenden Auskünfte erteilt.

Ergänzend zu den vorgenannten Beweisbeschlüssen wurden durch Beweisbeschluß 12-27 die Personalakte des Präsidenten des PEI, Prof. Dr. Reinhard Kurth, und die Hausanordnung 12/93 des BMG betreffend Nebentätigkeiten vom 13. Dezember 1993 beigezogen. Außerdem erfolgte aufgrund der Beweisbeschlüsse 12-28 und 12-43 am 28. April 1994 eine Zeugenvernehmung des Bundesministers für Gesundheit, Horst Seehofer, und des Präsidenten des PEI, Prof. Dr. Reinhard Kurth.

Dabei ging der Untersuchungsausschuß der Frage nach, inwieweit insbesondere die Nebentätigkeiten des derzeitigen Präsidenten des Paul-Ehrlich-Institutes, Prof. Reinhard Kurth, zu Interessenkollisionen mit der Aufgabenstellung der Bundesoberbehörde geführt haben bzw. hätten führen können.

Der Schwerpunkt seiner Ermittlungen lag auf folgenden Vorgängen, die dem Untersuchungsausschuß bekannt geworden sind:

1. Gutachtertätigkeit 1985—1986 (Überprüfung von Virusinaktivierungsverfahren)

2. Entwickung und Patentanmeldung für HIV 2-Isolat und Diagnostikum

3. Validierung des Beta-Propiolacton-Verfahrens von Biotest

1. Gutachterliche Tätigkeit zur Inaktivierung von HIV in Plasma 1985 bis 1986

Tatsachenfeststellungen:

Ab Ende 1984 traten mehrere Plasmaderivate herstellende Unternehmen an Prof. Kurth heran mit der Bitte, die von ihnen eingeführten Virusinaktivierungsverfahren auf ihre Wirksamkeit gegen HIV zu überprüfen.

Den Anfang machte die Firma Immuno, die in dem bereits zitierten Schreiben vom 6. November 1984 Prof. Kurth auf die „infauste Prognose" für die Hämophilen sowie auf die mögliche Gefährdung Nicht-Hämophiler durch insbesondere PPSB aufmerksam machte und damit auf die Dringlichkeit einer Überprüfung ihres Virusinaktivierungsverfahren abhob.

In den Jahren 1985 stellte Prof. Kurth mehrere Anträge auf Genehmigung dieser Gutachtertätigkeit (als Nebentätigkeit), die von seinem Vorgesetzten Prof. Brede, dem damaligen Präsidenten des Paul-Ehrlich-Institutes, im Jahre 1985 genehmigt wurden. Weitere Gutachterwünsche seitens der Pharmaindustrie hat Prof. Kurth nach eigenen Angaben vor allem aus Zeitgründen abgelehnt.

Von den genehmigten Gutachten hat Prof. Kurth nach Kenntnis des Untersuchungsausschusses und nach dessen eigener Darstellung lediglich drei angefertigt. Sie wurden am 11. November 1985, am 15. Februar 1986 sowie am 15. Mai (1. Teil) bzw. am 15. Oktober 1986 (2. Teil) fertiggestellt.

Insgesamt erhielt Prof. Kurth für seine Gutachtertätigkeit mehr als 100000 DM, von denen er 20 % als gesetzlich vorgeschriebenes Entgelt für die Benutzung der Einrichtungen des Instituts an die Bundeskasse abgeführt hat.

Nachdem Prof. Kurth am 1. Juni 1986 Prof. Brede in der Leitung des PEI ablöste, hat er nach eigener Aussage keine experimentelle (Neben-)Tätigkeit ausgeführt, mit Ausnahme der Validierung eines Virusinaktivierungsverfahrens für HIV in Fresh Frozen Plasma (Methylenblau-Zusatz plus sichtbares Licht) im Jahre 1993 sowie gelegentlicher Auswertung experimenteller Rohdaten.

Bei seiner Zeugenvernehmung vor dem Untersuchungsausschuß gab Prof. Kurth hinsichtlich einer möglichen Interessenkollision seiner Gutachtertätigkeit mit seiner amtlichen Tätigkeit in einer Gesundheitsoberbehörde folgendes zu Protokoll:

Er bzw. seine Dienstvorgesetzten hätten einen möglichen Interessenkonflikt deutlich gesehen. Die erfolgten Genehmigungen seien deshalb nur vor dem Hintergrund der konkreten Gefahrensituation und dem Umstand zu verantworten gewesen, daß nach der Einschätzung der Pharmaindustrie am ehesten das PEI (das über das notwendige Personal, die von Dr. Gallo zur Verfügung gestellten Viruszellstämme und entsprechende Laboreinrichtungen verfügt habe) und insbesondere er als führender deutscher Retrovirologe diese Untersuchungen durchführen konnten.

Die Nebentätigkeit sei von seinen Vorgesetzten ge-

nehmigt worden, weil sie von „immensem öffentlichen und wissenschaftlichen Interesse" gewesen sei.

Zu einem späteren Zeitpunkt, als auch die Firmen von sich aus in der Lage waren, solche Untersuchungen vorzunehmen, habe er dann keine Gutachten zur Virusinaktivierung mehr gemacht.

Der Untersuchungsausschuß hat sich allerdings insbesondere bei der Anhörung der Sachverständigen davon überzeugen können, daß in dem Zeitraum (1985 bis 1986) z. B. das Pasteur-Institut in Frankreich, Prof. Rübsamen-Waigmann vom Georg-Speyer-Haus oder Prof. Hunsmann vom Deutschen Primatenzentrum in Göttingen zumindest gleich gute Voraussetzungen hatten, derartige Validierungsverfahren durchzuführen.

Dies wurde selbst von Prof. Kurth bei seiner Zeugenvernehmung bestätigt, der auf Nachfrage zugab, daß neben ihm auch andere — z. B. Prof. Hunsmann vom Primatenzentrum in Göttingen — in der Lage gewesen seien, die Virusinaktivierungsverfahren zu überprüfen.

Auf die Frage aus den Reihen des Untersuchungsausschusses, warum eine Überprüfung der Verfahren auf der Basis von privatwirtschaftlich bezahlten Gutachten und nicht von Amts wegen durchgeführt worden sei, gab Prof. Kurth an, dafür seien zwei Gründe maßgebend gewesen: Zum einen habe man nicht zu Lasten des Steuerzahlers Untersuchungen anstellen wollen, die durchzuführen an sich in der Verantwortung und im Interesse der Unternehmen gelegen hätten. Zum anderen habe man damit das Problem umgangen, daß im Falle eines falschen oder fehlerhaften Gutachtens nicht die Oberbehörde, sondern nur er persönlich als Wissenschaftler hätte verantwortlich gemacht werden können.

Er könne jedoch nicht ausschließen, daß die Unternehmen die Gutachten von ihm anfertigen ließen, weil neben seiner Qualifikation als Virologe auch sein amtlicher Status als Mitarbeiter einer Bundesoberbehörde eine Rolle gespielt habe.

2. Entwicklung eines HIV 2-Tests und Patentanmeldung

Tatsachenfeststellung:

Eine aus Mitteln des Bundesministeriums für Forschung und Technologie finanzierte Arbeitsgruppe innerhalb des PEI, die unmittelbar Prof. Kurth persönlich unterstellt war, isolierte aus dem Blut einer Patientin 1986 das bis dahin in Deutschland unbekannte HIV 2. Zusammen mit seinem Kollegen Dr. Werner — der kurz zuvor vom Georg-Speyer-Haus ins Paul-Ehrlich-Institut gewechselt war und Vorarbeiten geleistet hatte — entwickelte Prof. Kurth daraus einen HIV 2-Test, der nach Absprache mit dem Bundesgesundheitsministerium als Patent angemeldet wurde. In einem Vertrag zwischen den Erfindern Prof. Kurth und Dr. Werner einerseits und der Bundesrepublik Deutschland andererseits wurde am 20. November 1987 vereinbart, daß beide Seiten zu je 50 % an den Einnahmen aus dieser Diensterfindung partizipieren sollten.

Prof. Kurth sagte bei seiner Vernehmung, es habe sich aber lediglich ein Patentnehmer dafür interessiert, der eine Abschlagzahlung für die Lizenz geleistet habe, jedoch sei weder von diesem noch von jemand anderem ein Test entwickelt worden.

Mit dem Bundesministerium sei damals auch die mögliche Interessenkollision besprochen worden, die womöglich noch gravierender gewesen sei als bei seiner Gutachtertätigkeit: Das Paul-Ehrlich-Institut, zu dessen Hauptaufgaben die Prüfung und Zulassung von Impfstoffen und (Test-)Seren gehört, hätte in die Situation kommen können, einen von den eigenen Mitarbeitern entwickelten Test prüfen und zulassen zu müssen.

Allen Beteiligten sei damals — so der Zeuge Prof. Kurth — klar gewesen, daß man in diesem Fall dies dann externen Gutachtern hätte überlassen müssen, aber man sei auch nach Rücksprache mit den Juristen des Bundesministeriums der Meinung gewesen, man solle die Diensterfindung patentieren lassen und abwarten, ob eine derartige Situation eintrete, die sich dann aber tasächlich nicht realisiert habe.

Umgekehrt habe aber ebenso wie 1984 auch wegen des neuen Virus HIV 2 erneut eine konkrete Gefahrensituation bestanden. Deshalb sei es nicht zu verantworten gewesen, so lange abzuwarten, bis jemand anders das HIV 2 isoliert und damit einen HIV 2-Test entwickelt.

Bewertung:

Der Untersuchungsausschuß anerkennt die Ausnahmesituation Ende 1984/Anfang 1985. Wenn die Bundesoberbehörde bzw. das -ministerium aus einem übergeordneten Notstand heraus — „immense gesundheitspolitische Bedeutung", die der Untersuchungsausschuß ausdrücklich bejaht — einen Handlungsbedarf sahen, die Virusinaktivierungsverfahren zu validieren, dann war es allerdings geboten, dies von Amts wegen und nicht im Auftrag einzelner Unternehmen gegen Honorar machen zu lassen.

Eine solche Genehmigung war dann allerdings nur statthaft, wenn und solange niemand anders diese Validierung vornehmen konnte. Nur dann wäre die gebotene Unvereinbarkeit von Amtsaufgaben der Oberbehörde bzw. ihrer Beamten einerseits und bezahlten Nebentätigkeiten für Unternehmen andererseits ausnahmsweise aufhebbar gewesen.

Im PEI hat man sich gegen eine Validierung der Virusinaktivierungsverfahren von Amts wegen entschieden und Prof. Kurth genehmigt, dies gutachterlich in Nebentätigkeit für die Unternehmen zu tun.

Der Untersuchungsausschuß bemängelt, daß die Dienstvorgesetzten von Prof. Kurth nicht überprüft bzw. festgestellt haben, daß neben dem PEI auch andere Institute, die nicht mit den hoheitlichen Aufgaben (Prüfung und Zulassung) dieser Oberbehörde betraut waren, die Validierungen vornehmen konnten.

Bei Bestätigung dieses Sachverhaltes hätten die Nebentätigkeiten nicht genehmigt werden dürfen, weil die betreffenden Unternehmen gleichzeitig andere Blutprodukte herstellten, für deren Prüfung und Zulassung das PEI und Prof. Kurth zuständig waren.

Nicht nur die Dienstvorgesetzten (PEI bzw. BMG) haben in diesem Falle die notwendige Sensibilität vermissen lassen, auch Prof. Kurth selbst hätte eine solche Nebentätigkeit ablehnen müssen bzw. an die o. a. Kollegen verweisen können.

Auch das Verhalten der Beteiligten im Zusammenhang mit dem von Prof. Kurth und Dr. Werner entwikkelten Patent zur Testung von HIV 2 hält der Untersuchungsausschuß für nicht akzeptabel:

Eine durchaus mögliche und auch beabsichtigte private finanzielle Verwertung einer Erfindung, die erst im Rahmen einer dienstlichen Tätigkeit und unter Verwendung von aus Steuergeldern finanzierten Sachmitteln/Einrichtungen möglich war, verstößt zwar nicht schon grundsätzlich gegen bestehende Vorschriften. Sie ist aber nach Auffassung des Untersuchungsausschusses bedenklich vor dem Hintergrund, daß damit eine Gesundheitsoberbehörde bzw. leitende Mitarbeiter dieser Behörde in die Lage kommen konnten, einen Test auf der Grundlage eines von ihnen selbst entwickelten Verfahrens prüfen und zulassen zu müssen.

Aufgrund dieser konkreten Beispiele hält der Untersuchungsausschuß die Klarstellung für dringend notwendig, daß für alle Gesundheitsoberbehörden mit hoheitlichen Funktionen gilt, daß Gutachten oder andere Nebentätigkeiten, die zu Interessenkollisionen führen können, mit den Amtsaufgaben einer Oberbehörde nicht vereinbar sind und von daher nicht genehmigt werden dürfen. Gerade im Hinblick auf die durch die 5. AMG-Novelle erweiterte Zuständigkeit des PEI für Blutprodukte insgesamt muß die Genehmigung von Nebentätigkeiten umso mehr unter dem Aspekt von möglichen Interessenkollisionen geprüft und im Zweifelsfalle abschlägig entschieden werden.

Eine solche zukünftige Praxis diente dem Ansehen des Amtes und liegt — im Rahmen der Wahrnehmung von Fürsorgepflichten — auch im wohlverstandenen Interesse der davon betroffenen Mitarbeiter.

3. Validierung des Beta-Propiolacton-Verfahrens von Biotest

Tatsachenfeststellungen:

Bei seiner Zeugenvernehmung führte Prof. Kurth zu seinen ab 1990 durchgeführten Untersuchungen infolge der Infektionskette durch die Charge 1601089 aus, daß er auf die Bitte der Firma Biotest im Mai 1990 zugesagt habe, das von ihr verwendete Kaltsterilisationsverfahren mit Beta-Propiolacton und UV-Licht auf seine Wirksamkeit zu überprüfen. Das steht im Gegensatz zu der von ihm früher vertretenen Aussage, nach 1986 keine Gutachten mehr zu Virusinaktivierungsverfahren gemacht zu haben, weil die Unternehmen zu diesem Zeitpunkt selbst dazu in der Lage gewesen seien.

Diese Zusage war ungewöhnlich auch vor dem Hintergrund, daß vom Stufenplanverfahren, das die Gesundheitsbehörden eingeleitet hatten, ebenfalls ein von Biotest aus dem gleichen Ausgangsmaterial hergestelltes Präparat namens „BISEKO" betroffen war. Dieses Arzneimittel unterlag der Prüfung und Zulassung durch das PEI.

Von der ursprünglichen Zusage hat Prof. Kurth aber nach eigener Aussage wieder Abstand genommen, nachdem auch das BGA das Paul-Ehrlich-Institut in Amtshilfe darum gebeten hatte, das Biotest-Verfahren zu validieren.

Der Untersuchungsausschuß hat nicht klären können, wann Prof. Kurth der Firma Biotest gegenüber erklärt hat, daß er entgegen der früheren Zusage von der Gutachtertätigkeit für Biotest Abstand genommen hat. Auch die von Prof. Kurth dem Untersuchungsausschuß nach seiner Zeugenvernehmung zusammen mit einer von ihm erstellten Chronologie übersandten Unterlagen geben darauf keinen Hinweis.

Wie unter 2.4.2.6.5 vom Untersuchungsausschuß bereits festgestellt, hat Prof. Kurth bereits im Jahre 1986 die damals verwandten chemischen und physikalischen Virusinaktivierungsverfahren verglichen und für prinzipiell ausreichend befunden, obwohl das Beta-Propiolacton-Verfahren die mit Abstand geringste Virusabreicherung (lediglich 2,5 Log-Stufen) aufwies.

Die 1990 vom PEI vorgenommenen Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß das Biotest-Verfahren lediglich eine Virusabreicherung vom Faktor 10^2 aufwies, d. h. von 100 Partikeln überlebt eins.

Dies war nach Aussage von Prof. Kurth weit unter der damals wie gegenwärtig üblichen Sicherheitsmarge, wonach ein einzelner Inaktivierungsschritt mindestens eine Kapazität von 10^4 aufweisen müsse.

Nach der von Prof. Kurth dem Untersuchungsausschuß vorgelegten Chronologie wurde das Ergebnis im Januar 1991 dem BGA, dem Hessischen Sozialministerium, Prof. Gerlich und der Firma Biotest mitgeteilt. Eine Veröffentlichung fand zu diesem Zeitpunkt nicht statt.

Die Firma Biotest hat das Ergebnis der von Prof. Kurth vorgenommenen Untersuchung in einer Stellungnahme vom 28. Februar 1991 ans BGA angezweifelt und ihrerseits auf ein älteres Gutachten (Prof. Deinhardt/Max-von-Pettenkofer-Institut) sowie eine laufende Untersuchung (Pasteur-Institut) verwiesen, die zu besseren Ergebnissen gekommen waren bzw. kämen.

Im März 1991 hat Prof. Kurth bei der Zeitschrift „Biologicals" ein Manuskript eingereicht, in dem seine Untersuchungsergebnisse — „it was found that under these conditions a reduction of only one log virus titer was achieved after one hour exposure to ß-PL . . . these results may explain the recent infection of hemophiliacs in Germany by HIV-1 after receiving commercial Factor IX prepared using this inactivation technique" — vorgestellt werden sollten.

Mit Schreiben vom 28. März 1991 an Prof. Kurth erhob die Firma Biotest Einwände gegen die Veröffentlichung, weil sie sich offenbar noch als Auftraggeber des Gutachtens an Prof. Kurth wähnte und die Veröffentlichung der Ergebnisse an ihre Zustimmung knüpfte, und nicht zuletzt, weil sie Konsequenzen für ihre Haftungspflichten fürchtete:

> „Erlauben Sie uns deshalb, daß wir gegen die Veröffentlichung des uns bekanntgegebenen Manuskriptes erhebliche Bedenken äußern. Die Schlußfolgerungen und Bedenken sind so eindeutig, daß der Eindruck entsteht, daß unser PPSB-Konzentrat für die HIV-Infektion der im April 1990 in der BRD festgestellten Patienten verantwortlich ist und daß alle biologischen Präparate mit einem Inaktivierungsschritt mittels Beta-Propiolacton unsicher sind. Eine solche Bewertung ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt unhaltbar, zumal noch nicht einmal feststeht, ob alle Erkrankten mit unserem Arzneimittel bzw. ausschließlich mit unserem Präparat behandelt worden sind. Da die Fachöffentlichkeit der Publikation auch entnimmt, daß die Versuche mit unserer Mitwirkung erfolgten, fürchten wir, daß uns von dritter Seite eine Anerkennung unserer Haftung vorgehalten wird.
>
> Sie haben die Untersuchungen aufgrund unserer Anfrage vom 28. 5. 1990 (siehe Anlage 2) durchgeführt. Sie haben den Auftrag im Schreiben vom 31. Mai 1990 (siehe Anlage 3) bestätigt und zugesagt, uns ein Gutachten gegen Honorar zur Verfügung zu stellen. Die Versuche ... wurden im Sinne dieses Auftrages in Ihrem Hause ... durchgeführt. Herr Dr. Dichtelmüller hat Ihnen hierbei unser entsprechendes Produktions-know-how, Geräte und Material zur Verfügung gestellt. Die Untersuchungsergebnisse stehen deshalb ausschließlich uns zur Verfügung und dürfen ohne unsere Zustimmung nicht publiziert werden ... Wir bitten Sie daher, uns zu bestätigen, daß Sie unsere gemeinsam erhobenen Befunde und daraus folgenden Ergebnisse nur mit unserer vorherigen schriftlichen Zustimmung publizieren und weitergeben.
>
> Wir erwarten Ihre Bestätigung bis zum 5. April 1991, vor allem auch die Bestätigung, daß derzeit weder eine Veröffentlichung in der Zeitschrift „Biologicals" noch in einer anderen Zeitschrift erfolgt.
>
> Wir bitten Sie um Verständnis für unsere Position und hoffen, daß die langjährige, offene und vertrauensvolle Zusammenarbeit sich auch in dieser Situation bewähren wird. ..."

Prof. Kurth zog den Artikel zurück.

Erst am 27. April 1993 ist das Manuskript in leicht veränderter Form bei der Zeitschrift „Biologicals" erneut eingereicht und im Herbst 1993 (Nr. 21, S. 251 ff.) veröffentlicht worden.

Ausschlaggebend für die tatsächlich erfolgte Stornierung des Artikels — so erklärte Prof. Kurth bei seiner Vernehmung — sei aber nicht der Druck der Firma gewesen, sondern die Befürchtung, daß dem PEI bzw. ihm persönlich eventuell doch ein Fehler bei der Validierung des Verfahrens unterlaufen sein könnte. Hinzugekommen sei, daß auf Anraten des Hausjuristen dem Einwand von Biotest Rechnung getragen werden sollte, daß in dem Manuskript mit einer zu präzisen Schilderung des Virusinaktivierungsverfahrens ein Betriebsgeheimnis preisgegeben werde und damit eventuell ein Verstoß gegen § 30 des Verwaltungsverfahrensgesetzes gegeben sei. Im übrigen habe er aber das Ansinnen der Firma Biotest zurückgewiesen.

Als Beleg dafür, daß man sich im PEI nicht von Biotest habe unter Druck setzen lassen, führte Prof. Kurth sein Antwortschreiben vom 30. April 1991 an die Firma Biotest an. Darin heißt es u. a.:

> „Zunächst möchte ich Ihnen versichern, daß das Paul-Ehrlich-Institut selbstverständlich nicht unbefugt Geschäfts- oder Betriebsgeheimnisse offenbaren wird ...
>
> Ihre Auffassung, die Untersuchungsergebnisse stünden ... ausschließlich Ihnen zur Verfügung, vermag ich nicht zu teilen.
>
> Das Paul-Ehrlich-Institut wird nicht ausschließlich im privaten, sondern wenn nicht ausschließlich im öffentlichen, so doch zumindest immer vorrangig im öffentlichen Interesse tätig. ...
>
> Selbstverständlich wird das Paul-Ehrlich-Institut, soweit nicht bereits geschehen, das Bundesgesundheitsamt und die zuständigen Stellen des Landes Hessen über die Untersuchungsergebnisse informieren und auch weiterhin den Behörden jede gewünschte Auskunft erteilen und jede erforderliche Amtshilfe leisten.
>
> Ihr Ansinnen, die Weitergabe der erhobenen Befunde und daraus folgender Ergebnisse von Ihrer ‚vorherigen schriftlichen Zustimmung' abhängig zu machen, weise ich zurück."

Aus der Formulierung „Das Paul-Ehrlich-Institut wird nicht ausschließlich im privaten, sondern wenn nicht ausschließlich im öffentlichen, so doch zumindest immer vorrangig im öffentlichen Interesse tätig ..." geht nicht hervor, ob Prof. Kurth sich zu diesem Zeitpunkt noch an seine im Mai 1990 gegebene Zusage gebunden fühlt.

Zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen, auf die Biotest verwiesen hatte, erklärte Prof. Kurth bei seiner Zeugenvernehmung, eine kritische Würdigung der Untersuchung des Pasteur-Institutes sei nach der Übermittlung vom Juni 1991 vom Paul-Ehrlich-Institut vorgenommen worden und habe einen Reduktionsfaktor von maximal 2,11 Log-Stufen ergeben und damit gar nicht sehr seinen eigenen Ergebnissen widersprochen.

Aufgrund der o. a. Chronologie bzw. der Unterlagen ergibt sich für den weiteren Verlauf des Validierungsverfahrens folgender Ablauf:

Im PEI ist das Verfahren aufgrund der Einwände im Verlauf des Jahres 1991 ein zweites Mal und mit stärkeren Kontrollen überprüft worden; dabei sind die negativen Ergebnisse des ersten Tests bestätigt worden. Dies ist dem BGA am 20. Dezember 1991 mitgeteilt und von diesem nach eigenen Studien am 20.

Mai 1992 mit dem PEI vergleichbaren Ergebnis bestätigt worden.

Seit der Annahme des Gutachtens durch Prof. Kurth waren inzwischen zwei Jahre vergangen, was Insider zu Spekulationen über die Hintergründe veranlaßte. So äußerte sich z. B. Dr. Brackmann vom Bonner Hämophilie-Behandlungszentrum kritisch über die Dauer des Verfahrens und vermutete:

> „Hierzu ist zu sagen, daß es auffällig ist, daß derartige Validierungsverfahren einen so langen Zeitraum in Anspruch nehmen. Nach meinem Dafürhalten müssen offensichtlich bei diesem Validierungsverfahren entscheidende Mängel aufgetreten sein, die bisher eine Aufhebung der Zulassung nicht rechtfertigen."

Diese Feststellung gewinnt an Bedeutung vor dem Hintergrund, daß die Betroffenen in der Zwischenzeit in Entschädigungsverhandlungen standen und zudem bei festgestellten grundsätzlichen Mängeln des Virusinaktivierungsverfahrens die Infektionsserie hätte zum Anlaß genommen werden müssen, ein look back-Verfahren zur Ermittlung anderer möglicherweise exponierter Patienten — auch aus anderen Chargen dieses Präparates — insbesondere aus dem Patientenkreis außerhalb der Hämophilie zu veranlassen.

Diese Problematik war Gegenstand einer Sondersitzung des BGA im Arzneimittelinstitut am 18. Mai 1990 gewesen, an der für das Paul-Ehrlich-Institut Prof. Kurth teilgenommen hatte. Ausweislich des Protokolls dieser Sitzung wurde berichtet, daß auch Patienten außerhalb der Hämophilie durch die Charge 1601089 HIV-infiziert worden seien, insbesondere daß in Frankfurt a. M. der Fall einer Serokonversion nach einer Lebertransplantation bekannt geworden sei.

In einem Artikel in der Münchner Medizinischen Wochenschrift veröffentlichten Prof. Helga Rübsamen-Waigmann et al. im Februar 1994 den schon 1990 im BGA bekannten Verdachts-Fall des Leberpatienten, also eines nicht-hämophilen Patienten, mit den Initialen K. aus Frankfurt a. M., bei dem aufgrund einer molekulargenetischen Analyse der Nachweis gelungen war, daß dieser durch die Biotest-Charge infiziert worden war.

Weil der Patient bei einer Lebertransplantation neben zahlreichen PPSB-Injektionen dieser Charge auch etwa 100 Bluttransfusionen erhalten hatte, war er dem BGA zunächst als Infektionsfall mit alternativer Kausalität gemeldet worden.

Bereits im Juli 1991 (AIDS 5, 1185—1187) sowie im Mai 1992 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 89, S. 7365—7369, 1992) hatte Prof. Kurth Beiträge veröffentlicht, wonach durch molekularbiologische Untersuchungen der Nachweis gelungen war, daß die 1990 infizierten Patienten von einer gemeinsamen Infektionsquelle infiziert worden waren.

Bei der Analyse der bisher im Zusammenhang mit der Biotest-Charge bekannten Infektionsfälle (Nicht-Hämophile) fiel dem Untersuchungsausschuß auf, daß in der o. a. Veröffentlichung vom Mai 1992 nur von zehn Hämophilie B-Patienten die Rede ist.

Drei Fälle, die aufgrund der Initialen und dem Wohnort zwar anonymisiert sind, aber dabei als Fall unterscheidbar bleiben, werden in dem Artikel genauer beschrieben. Einer davon ist ein Patient K. aus Frankfurt a. M.

Das Fallregister des BGA aber weist für die Fälle, die im Zusammenhang mit der Charge 1601089 gemeldet sind, keinen Hämophilie-Patienten aus, auf den die Daten Frankfurt a. M. sowie die Initialen K. zutreffen.

Der Untersuchungsausschuß hält es für erforderlich, daß die Bundesregierung klärt, ob der von Prof. Kurth in dem Artikel von 1992 beschriebene Fall des Hämophilie B-Patienten K. aus Frankfurt a. M. mit dem im Artikel von Frau Prof. Rübsamen-Waigmann geschilderten Fall des nicht-hämophilen Leberpatienten K. aus Frankfurt a. M. identisch ist.

Bewertung:

Der Untersuchungsausschuß hält es für bedenklich, daß Prof. Kurth die Gutachtertätigkeit für die Biotest Pharma GmbH annahm, obwohl durch das von den Gesundheitsbehörden eingeleitete Stufenplanverfahren auch das aus dem gleichen Ausgangsmaterial hergestellte Präparat BISEKO betroffen war, das der Prüfung und Zulassung durch das Paul-Ehrlich-Institut unterlag.

Am Beispiel der zunächst zugesagten — dann aber nicht weiter verfolgten — Gutachtertätigkeit des Leiters einer Oberbehörde für ein Unternehmen der Pharmaindustrie, wird zudem deutlich, welches Risiko einer Interessenkollision damit objektiv verbunden ist.

Selbst wenn man **nicht** davon ausgeht, daß die ungewöhnlich lange Dauer des Validierungsverfahrens sowie die mehr als zweijährige Frist zwischen Ersteinreichung des Manuskriptes und der dann erfolgten Veröffentlichung über die Validierung des Kaltsterilisationsverfahrens durch Rücksichtnahme auf die Interessen der betroffenen Firma bedingt waren, ist bereits der in der Öffentlichkeit entstandene **Anschein** einer solchen Begünstigung für die Arbeit und das Ansehen einer Bundesoberhörde, bei der Patientenschutz oberste Priorität hat, im höchsten Maße schädlich und für die Zukunft nicht hinnehmbar. Gerade im Hinblick auf laufende Entschädigungsverhandlungen zwischen den betroffenen Patienten und der Firma Biotest mußte der Leiter einer Bundesoberbehörde, bei der Patientenschutz oberste Priorität hat, für Transparenz sorgen und schnellstmöglich die Ergebnisse des Validierungsverfahrens veröffentlichen.

Feststellungen und Bewertungen des Untersuchungsausschusses:

Als Ergebnis der Beweisaufnahmen hat sich im wesentlichen folgendes ergeben:

— Die Ausübung von Nebentätigkeiten von Mitarbeitern des BMG, des BGA und der in die Beweisaufnahme eingeschlossenen Institute ist sehr unterschiedlich. Während einige Mitarbeiter Neben-

tätigkeiten in größerem Umfang ausgeübt haben und ausüben, nehmen andere Mitarbeiter überhaupt keine Nebentätigkeiten wahr. So hat das BMG in seinem Schreiben vom 20. Januar 1994 an den Untersuchungsausschuß darauf hingewiesen, daß eine Anfrage des Ministeriums beim BGA im Oktober 1993 ergeben hatte, von den etwa 1 000 insgesamt bei diesem tätigen Wissenschaftlern hätten über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren rund 3/4 zu keinem Zeitpunkt eine Nebentätigkeit ausgeübt.

— Als für den Untersuchungsauftrag relevante Nebentätigkeiten hat der Untersuchungsausschuß insbesondere Informationen über Vortragstätigkeiten (einschließlich Seminar-, Workshop-, Diskussionsteilnahmen) und über gutachterliche Tätigkeiten eingeholt. Wegen Einzelheiten dieser Tätigkeiten und der vom Untersuchungsausschuß erfragten personenbezogenen Angaben wird auf Beweisbeschluß 12-58 verwiesen.

Wissenschaftliche Veröffentlichungen, Herausgabe von Gesetzeskommentaren und entsprechende Nebentätigkeiten hat der Untersuchungsausschuß in seine Untersuchungen nicht eingeschlossen, da er diese Tätigkeiten für den Untersuchungsauftrag nicht für relevant hielt.

— Die ermittelten Honorare, insbesondere für Vortragstätigkeiten, bewegten sich im wesentlichen zwischen 1 000 und 2 000 DM. In Einzelfällen wurden auch höhere Honorare bezahlt, teilweise wurden Vorträge gehalten, für die kein Honorar bezogen wurde.

Für gutachterliche Tätigkeiten insbesondere zum Themenkomplex „Inaktivierungsverfahren" wurden Beträge bis zu 47 400 DM bezahlt. Hier konnte allerdings im Rahmen der Beweisaufnahme festgestellt werden, daß diese Beträge nicht den Mitarbeitern persönlich sondern den entsprechenden Institutionen zugewandt wurden.

Bewertungen des Untersuchungsausschusses:

— Der Untersuchungsausschuß hat festgestellt, daß insbesondere die für Vortragstätigkeiten bezahlten Honorare um ein Vielfaches über dem lagen/liegen, was üblicherweise für vergleichbare Tätigkeiten im Bereich des öffentlichen Dienstes gezahlt wird.

Der Untersuchungsausschuß konnte jedoch nicht feststellen, daß die an die Mitarbeiter des BMG, des BGA und des PEI gezahlten Honorare über dem lagen, was von den Auftraggebern an Personen gezahlt wurde, die nicht dem öffentlichen Dienst angehören.

— Der Untersuchungsausschuß konnte auch nicht feststellen, daß bestimmte Mitarbeiter überdurchschnittlich hohe Beträge erhalten haben.

— Ein konkreter Zusammenhang zwischen getroffenen bzw. unterlassenen Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten und Nebentätigkeiten konnte nicht festgestellt werden. Aus diesem Grunde sieht der Untersuchungsausschuß unter Berücksichtigung der Persönlichkeitsrechte der Mitarbeiter von einer namentlichen Zuordnung der Nebentätigkeiten zu einzelnen Mitarbeitern — soweit sie nicht in öffentlicher Beweisaufnahme erörtert wurde — im Abschlußbericht ab.

— Der Untersuchungsausschuß weist jedoch darauf hin, daß er Bedenken hat, wenn die Vielzahl der vom einzelnen ausgeübten Nebentätigkeiten ein Ausmaß erreichen, welches die Sorge einer ordnungsgemäßen Ausübung des „Hauptamtes" begründet. So nahm z. B. der damalige Leiter des Rechtsreferates im BGA im Jahre 1984 bei 13 Veranstaltungen eine Vortragstätigkeit wahr und leitete im Rahmen der Referendarausbildung für den Kammergerichtspräsidenten diverse Arbeitsgemeinschaften. Ob darunter nicht die eigentlichen Amtsgeschäfte leiden, ist zumindest zweifelhaft.

Des weiteren kritisiert der Untersuchungsausschuß, daß bei Nebentätigkeiten in Einzelfällen nicht auszuschließen ist, daß die Unabhängigkeit der Mitarbeiters noch gewährleistet ist. Dies gilt insbesondere, wenn die Mitarbeiter Amtsaufgaben wahrnehmen, die die Interessen der Auftraggeber von Nebentätigkeiten bzw. der Institutionen, die diese Auftraggeber finanzieren, in erheblichem Umfange berühren.

— Der Untersuchungsausschuß hält es für unbedingt erforderlich, daß Bedienstete keine Nebentätigkeiten ausüben, bei denen Ergebnisse dieser Nebentätigkeiten sie selbst oder andere Mitarbeiter der Behörde, der sie angehören, bei zu treffenden Entscheidungen in Interessenkonflikte bringen können.

Dies gilt unabhängig davon, ob es sich nach den beamtenrechtlichen Vorschriften um genehmigungspflichtige oder um anzeige- und genehmigungsfreie Nebentätigkeiten handelt.

2.8.4 Beeinträchtigung ärztlicher Therapiefreiheit durch wirtschaftliche Verflechtungen

Im Rahmen seiner Ermittlungen hat der Untersuchungsausschuß Kenntnisse darüber erlangt, daß in den meisten Hämophilie-Behandlungseinrichtungen, insbesondere im Institut für experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Universität Bonn, Blutgerinnungspräparate unmittelbar von den Herstellern bezogen wurden und diese von den Behandlern direkt an die Hämophilie-Patienten weitergegeben wurden. Diese Praxis besteht bis heute fort. Vor dem Hintergrund, daß die sog. Hochdosistherapie die Gefahr einer Virusinfektion, sei es durch Hepatitis oder durch HIV, erhöht hat, stellte sich für den Untersuchungsausschuß die Frage, in wie weit Verflechtungen medizinischer Gesichtspunkte mit wirtschaftlichen Interessen die ärztliche Therapiefreiheit — in Hinblick auf eine Reduzierung der verabreichten Faktor-Präparate bei der Hepatitis- und AIDS-Risikolage — ungünstig beeinflußt haben.

2.8.4.1 Besondere Situation im Handel mit Faktor VIII-Präparaten

2.8.4.1.1 Einleitung des Kartellverwaltungsverfahrens

Die Erkenntnisse des Untersuchungsausschusses stützen sich im wesentlichen auf die Ermittlungen des BKartA in dem Verfahren gegen Anbieter von Faktor VIII-Präparaten wegen Verdacht des Mißbrauchs einer marktbeherrschenden Stellung (Az. B 3—432190-T-42/81).

Der Einleitung des Verwaltungsverfahrens im Frühjahr 1981 war am 17. Februar 1981 ein Schreiben der markt intern Verlag GmbH an das BKartA vorausgegangen, in dem unter Hinweis auf die Preisunterschiede der Faktor VIII-Konzentrate in Deutschland, aber vor allem im internationalen Vergleich der Verdacht einer unerlaubten Preisabsprache geäußert wurde. Darauf antwortete der Präsident des BKartA am 3. März 1981, daß nach den Feststellungen der zuständigen Beschlußabteilung ein kartellbehördliches Vorgehen gegen die Anbieter dieser Präparate keine Aussicht auf Erfolg hätte.

Ausschlaggebend für die damalige Einschätzung des BKartA dürfte ein Gespräch mit Dr. Wilhelm Weise vom Robert-Koch-Institut des BGA am 24. Februar 1981 gewesen sein, in dem dieser (als leitender Beamter der für die Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Behörde) unter anderem als Grund für die Preisunterschiede zwischen den in der Bundesrepublik Deutschland und den in anderen Ländern vertriebenen Faktor VIII-Konzentraten angegeben hatte, daß in der Bundesrepublik Deutschland erheblich höhere Anforderungen an die Qualität der Präparate bestünden, was insbesondere für die Hepatitissicherheit gelte. So sei z. B. von der Firma Behring kürzlich ein Hepatitis-sicheres Präparat auf den Markt gekommen, das in seiner Herstellung wesentlich teurer sei als herkömmliche Faktor VIII-Konzentrate.

In der Folge wurde die Situation auf dem Markt für Faktor VIII-Konzentrate mit einem Vertreter des Bundesverbandes der Ortskrankenkassen (BdO) am 12. März 1981 erörtert. Demnach betrugen die Kosten für Faktor VIII-Konzentrate insgesamt 300 Mio. DM, was 2,4 % der Ausgaben der gesetzlichen Krankenkassen für Arzneimittel entspreche. Einzelne Ortskrankenkassen seien durch diese Kostenerstattung essentiell betroffen; insbesondere die Kosten der Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie seien besonders hoch. So habe ein Patient des Behandlungszentrums Bonn im Jahr 1980 Kosten in Höhe von 10 172 000 DM bei einer Ortskrankenkasse verursacht. Der durchschnittliche Aufwand pro Patient betrage dort ca. 200 000 DM, während er bei den übrigen Behandlungszentren zwischen 70 000 DM und 120 000 DM liege. Die Behandlung mit Kryopräzipitaten sei dagegen wesentlich billiger, aber diese Methode ließe keine hoch dosierte präventive Therapie zu.

Die sog. Heimselbstbehandlung werde in Fachkreisen als die beste Behandlungsmethode angesehen, weil sie den Patienten ein weitgehend unabhängiges Leben ermögliche, weshalb die Bluterzentren, insbesondere auch das Bonner Institut, so großen Zulauf hätten.

Der Preis für eine Einheit Faktor VIII-Konzentrat betrage zwischen 1,00 DM und 1,15 DM in Deutschland; in den USA seien die Produkte mit 10 bis 15 Cents pro Einheit wesentlich billiger, so daß einzelne Parallelimporteure geäußert hätten, die Präparate für 0,60 DM in der Bundesrepublik Deutschland vertreiben zu können. Die Behandler führten gelegentlich an, zwischen US-Präparaten und solchen aus der Bundesrepublik Deutschland bestünden Qualitätsunterschiede. Dies sei jedoch nicht plausibel, und der BdO rege an, daß sich das BKartA hierzu mit Dr. Weise vom RKI in Verbindung setzen möge.

Nach Auffassung des BdO gingen die Bluterzentren davon aus, daß die Konzentrate verschiedener Hersteller gegeneinander austauschbar seien. Für den Erfolg des Herstellers sei es von Bedeutung, mit dem Anwender ins Geschäft zu kommen.

Dem Gespräch folgte am 18. März 1981 ein Schreiben des BdO mit weiteren Informationen über die Hersteller bzw. Lieferanten von Faktor VIII-Konzentraten und einer Schätzung der Marktanteile der jeweiligen Unternehmen.

Mitte 1981 überreichte der BdO dem BKartA weitere Unterlagen, zu denen eine Ausarbeitung der Abteilung II des BdO mit dem Titel „Bluterversorgung in der Bundesrepublik Deutschland — Problemanalyse und Lösungsstrategien" gehörte, in der es unter anderem heißt:

„Problemstellung

Hämophilie ist eine angeborene und erbliche Blutgerinnungsstörung, die mit einer Häufigkeit von 1:10 000 bis 1:14 000 in der Bevölkerung auftritt. Demzufolge gibt es in der Bundesrepublik Deutschland etwa 5 000 Bluter, von denen jedoch nur rund 2 000 eine so geringe Gerinnungsaktivität haben, daß sie im engeren Sinne als permanent behandlungsbedürftig angesehen werden müssen.

Die Behandlung erfolgt — vergleichbar der Behandlung von Zuckerkranken — durch Substitution des nicht ausreichend im Blutkreislauf vorhandenen Gerinnungsfaktors (meist Faktor VIII, seltener Faktor IX). Als schwere Fälle gelten solche mit einer Restaktivität von weniger als 1 % Gerinnungsaktivität, wobei die Gerinnungsaktivität von Blutgesunden mit 100 % definiert ist.

Während noch vor einigen Jahren von einem Faktor VIII-Bedarf von 30 bis 40 000 Einheiten pro Jahr für schwere bis mittelschwere Bluterfälle ausgegangen wurde, liegen diese Angaben heute zwischen 50 000 und 300 000 Einheiten. Für die Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie (hier hat sich — möglicherweise infolge dauerhaft hoher Dosierung — im Patienten gegen den Substitutionsfaktor ein Hemmkörper gebildet) gibt es überhaupt keine Anhaltspunkte für die Dosierung. In einem Falle wurden einem Patienten innerhalb von 2 Jahren 20 Mio. Einheiten (rund 30 000 Einheiten täglich) verabreicht (Kosten: 20 Mio. DM). Etwa 20 weitere Fälle sind bekannt, in denen die jährlichen Behandlungskosten 1 Mio. DM übersteigen bzw. überstiegen.

Insgesamt liegt der Faktor VIII-Verbrauch bei einem Volumen von etwa 300 Mio. DM pro Jahr, die aus-

nahmslos von den gesetzlichen Krankenkassen aufzubringen sind. Von diesen Kosten sind — entsprechend der Verteilung des Krankengutes — einige Kassen (mit jährlichen Kosten von bis zu 10 Mio. DM und mehr) extrem betroffen. Die existentiellen Konsequenzen werden zum Teil durch finanzielle Ausgleichszahlungen aufgefangen. Eine Problemlösung ist dies angesichts der bestehenden Strukturen jedoch allenfalls partiell.

Therapeutische Strategien

Über die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitig einsetzenden Substitutionsbehandlung (Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors) herrscht in der Medizin volle Übereinstimmung. Einen Methodenstreit hierüber gibt es praktisch nicht. Völlig unterschiedlich sind jedoch die Konsequenzen, die im Einzelfall für die Therapie gezogen werden. Während in den USA und in den meisten bundesdeutschen Therapiezentren etwa 50 bis 75 000 Einheiten pro Patient und Jahr verbraucht werden, gibt das weltweit größte Behandlungzentrum, das Institut für Hämatologie und Bluttransfusionswesen, Bonn, einen Bedarf von 225 000 bis 300 000 Einheiten je Bluter und Jahr an. Diese Unterschiede sind nur partiell medizinischer Natur. Sie hängen ganz überwiegend mit der Frage zusammen, welches Risiko von Spontanblutungen ein Behandler für tolerierbar hält und wie er die individuelle Nutzen-Risiko-Relation der Behandlung einschätzt.

Der Versuch, über den Ausschuß für Untersuchungs- und Heilmethoden bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung Anhaltspunkte für eine den Kriterien der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit entsprechende Behandlung zu erlangen, ist — abgesehen von einer Bestätigung bereits bekannter und akzeptierter Grundsätze — fehlgeschlagen. Für die Beurteilung der besonders kostspieligen Hemmkörper-Behandlung gibt das Ausschuß-Votum keine Anhaltspunkte.

Marktsituation

Neben den typischen Merkmalen von Gesundheitsmärkten, die allgemein durch unterentwickelte Anreizsysteme für ökonomisches Verhalten charakterisiert sind, weist der Hämophilie-Markt (Faktor VIII-Markt) eine Reihe von zusätzlichen Besonderheiten auf.

Nachfrageseite

Die geringe Zahl von Behandlungszentren und damit von Nachfragern (praktisch spielen nicht mehr als zehn eine relevante Rolle) begünstigt eine außerordentlich enge interprofessionelle Kommunikation unter den Behandlern und mit der industriellen Anbieterseite des Marktes. Ähnliches gilt auch für die Bluter selbst, wo zweifellos das hohe Maß an existentieller Betroffenheit zu einem praktisch lückenlosen Organisationsgrad in der deutschen Hämophilie-Gesellschaft beigetragen hat.

Ökonomische Restriktionen sind für die Nachfragerseite — dank der lückenlosen Absicherung durch die Krankenversicherung — bislang nicht wirksam geworden. Abgesehen von einer psychologischen Schwelle, die mit der Veranlassung oder Inanspruchnahme extrem hoher Kosten zumindestens zeitweise verbunden sein kann, wird die Nachfrage von anderen Mechanismen determiniert. Dazu gehört in erster Linie das Bedürfnis des Arztes, das Risiko von Komplikationen so gering wie irgend möglich zu halten. Da eine adäquate Risikobeurteilung mit zunehmender Entfernung des Behandlers vom Patienten (geringe Zahl von persönlichen Kontakten) objektiv schwieriger ist, scheint sich hieraus auch die höhere Dosierung des auf Fernbehandlungsbasis operierenden Bonner Instituts — zumindestens partiell — zu erklären.

Wegen seines praktisch auf das gesamte Bundesgebiet ausgedehnten Behandlungsgebietes ist das Bonner Institut zugleich größter Nachfrager von Faktor VIII-Konzentraten (der Anteil am gesamten Verbrauch beträgt nahe 50 %). Dadurch ist unvermeidlich, daß die übrigen Behandler durch das Handeln des Bonner Institutes weitgehend präjudiziert werden.

Für die niedergelassenen Ärzte ist die Bluterbehandlung ökonomisch betrachtet wenig attraktiv, da praktisch nur wenige Gebührenpositionen in Betracht kommen, der Arzt hierfür aber einen vergleichsweise stark risikobehafteten Patienten betreuen muß. Dementsprechend spielen niedergelassene Ärzte für die Bluterbehandlung zur Zeit nur eine untergeordnete Rolle. Weitaus die meisten Fälle werden von universitären Behandlungszentren versorgt.

Die an das Produkt gestellten Anforderungen der Behandler können allgemein wie folgt charakterisiert werden:

1. Gleichmäßige und regelmäßige Verfügbarkeit eines gut standardisierten Präparates mit einer möglichst geringen Rate an Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten.

Weder arzneimittelrechtliche noch therapeutische oder gar ökonomische Gründe geben auch nur den Ansatzpunkt für einen Hinweis darauf, daß speziell für die Bundesrepublik Deutschland eine höhere Qualität produziert wird. Die bekannten Fakten sprechen eindeutig dagegen. Eine anderslautende Argumentation der Hersteller kann nur damit begründet werden, daß die Aufrechterhaltung einer internationalen Preisdifferenzierung ohne dieses Argument nicht möglich wäre.

Damit liegt die Frage auf der Hand, weshalb die langjährige und in ihrer Höhe gravierende Preisdifferenz zum Ursprungsland der Präparate überhaupt hingenommen wurde. Sie kann nur mit der mangelnden ökonomischen Orientierung der bundesdeutschen Nachfrage beantwortet werden, die — im Unterschied zu den USA — durch eine problemlose Überwälzung aller Kosten auf die gesetzliche Krankenversicherung charakterisiert ist. Eine ökonomisch

orientierte Nachfrage müßte solche Preisdifferenzen bis auf die — im Verhältnis zum Warenwert minimalen — Transportkosten und den Zoll abbauen.

...

Die Kommunikation unter den relativ wenigen Experten ist weltweit so eng, daß eine offene Kontroverse für einen potentiellen Gutachter mit der Gefahr verbunden wäre, ins wissenschaftliche Abseits zu geraten. Eine Kontroverse wäre für die kassenarztrechtliche Beurteilung aber auch kaum ertragreich, weil eine Expertenmeinung von anderen Expertenmeinungen neutralisiert würde.

Aus den genannten Gründen ist es in hohem Maße unwahrscheinlich, kassenarztrechtlich relevante Gegenpositionen zu den von wissenschaftlich anerkannten Behandlern praktizierten Verfahren zu gewinnen.

...

2. Änderung der Finanzierungsregelungen

Die Finanzierung der Behandlungszentren ist bislang weitgehend an das Einkaufsvolumen für Faktor VIII-Konzentrate gekoppelt. Dadurch steigt das verfügbare Finanzvolumen proportional mit der abgerechneten Konzentratmenge und darüber hinaus proportional mit den Preisen der Faktor VIII-Konzentrate. Aus sachlichen Gründen scheint es wenig plausibel, die Behandlungszentren durch einen Preisaufschlag auf die abgegebenen Konzentratmengen (das Bonner Institut rechnet z. B. mit 7 % Aufschlag) zu finanzieren. Weder der Preis noch die Menge stehen in einem erkennbaren Zusammenhang mit dem notwendigen Behandlungsaufwand für einen Bluterkranken. Lagerkosten für die Konzentrate entstehen deshalb nicht, weil diese ganz überwiegend von den Herstellern finanziert werden und daher im Preis enthalten sind.

Im Interesse einer überall gleichmäßig guten Versorgung der Bluterkranken scheint es dringend geboten, die Finanzierungsart in Richtung auf die Erstattung tatsächlicher Behandlungskosten (Abrechnung von Einzelleistungen oder Behandlungspauschale) zu ändern. Dadurch kann vermieden werden, daß die am unwirtschaftlichsten arbeitende Einrichtung — wie gegenwärtig — zugleich die besten Finanzierungsquellen hat.

In einer solchen Regelung muß sichergestellt werden, daß die Rechnungen an das Institut (und nicht an den Behandler) gehen und von dort einschließlich des Lieferscheines (Empfangsquittung des Behandlers) an den Kostenträger weitergeleitet werden.

...

5. Marktkonforme Beschaffung der Konzentrate

Eine grundlegende Besserung der Situation kann trotz der Nützlichkeit der vorgenannten Maßnahmen nur erreicht werden, wenn eine marktkonforme und wettbewerbsgerechte Beschaffung der Konzentrate gelingt. Eine ausschließlich ökonomisch motivierte Dosierungsexpansion kann dauerhaft nur verhindert werden, wenn die Gewinnmöglichkeiten sich den üblichen Marktgepflogenheiten annähern.

Ein bloßer Appell an die Hersteller ist hierfür nach den bisherigen Erfahrungen nicht ausreichend. Besonders gravierend ist die Tatsache, daß die US-amerikanischen Hersteller, die in der Bundesrepublik Deutschland lediglich Vertriebsstätten unterhalten, ihre Präparate in den USA mit 20 bis 25 Pfennig erheblich billiger verkaufen als in der Bundesrepublik. Das Argument, die bundesdeutschen Präparate seien qualitativ höherwertig, ist absolut unplausibel und dient erkennbar dem Interesse einer internationalen Marktabschottung. Nach unserer Beurteilung sind die bundesdeutschen Präparate der US-Hersteller nicht nur absolut identisch, sondern sie verdanken ihr hohes Qualitätsniveau allein den strengen Anforderungen der amerikanischen Arzneimittelbehörde, die im Gegensatz zum Bundesgesundheitsamt eine materielle Prüfung durchführt und für jede Charge eine Einzelzulassung erteilt. Das Bundesgesundheitsamt verfügt demgegenüber nicht einmal über Unterlagen, die auf die Herstellungsstätte der Präparate schließen lassen. Eine materielle Prüfung findet nicht statt.

...

Es ist bekannt, daß einzelne Behandler bereits parallelimportierte Konzentrate einsetzen. Bislang hat sich dies auf die Verrechnungspreise mit den Krankenkassen nicht ausgewirkt.

..."

Die spätere Einleitung des Kartellverwaltungsverfahrens ist wohl auch durch ein Schreiben des Kanzlers der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn vom 19. März 1981 an den Präsidenten des BKartA gefördert worden. Jener wies auf den Jahresverbrauch des Instituts für experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Medizinischen Einrichtungen der Universität Bonn in Höhe von 133 Mio. DM hin, der von insgesamt acht Firmen abgedeckt würde. Es sei auffällig, daß sämtliche Firmen einen einheitlichen Preis von 0,83 DM in Ansatz brächten, was die Vermutung nahelege, daß zwischen den Firmen Preisabsprachen bestehen. Der Präsident des BKartA gab in seinem Antwortschreiben vom 21. Mai 1981 zu erkennen, daß sich die Behörde bereits mit dem Sachverhalt beschäftige.

Auf der Grundlage eines Vermerks vom 22. Mai 1981 übernahm die 3. Beschlußabteilung des BKartA das Verfahren.

Im Rahmen der Ermittlungen richtete das BKartA an Hersteller von Blutprodukten und an Behandlungseinrichtungen jeweils Auskunftsersuchen.

So beschloß das BKartA am 6. Juli 1981, von insgesamt 11 Herstellern von Faktor VIII-Konzentraten und Parallelimporteuren förmlich Auskünfte einzuholen über die Beteiligungsverhältnisse der Unternehmen, die vertretungsberechtigten Personen, die auf dem inländischen Markt angebotenen Faktor VIII-Konzentrate und deren Listenpreise, den Import und unveränderten Weiterverkauf im Inland dieser Produkte in den Jahren 1979 und 1980, die in diesem Zeitraum erst nach Veränderung/Weiterverarbeitung weiterveräußerten Präparate, die in Deutschland hergestellten und im Inland verkauften Präparate

und die Herkunft der hierzu verwendeten Ausgangsplasmen, die konzernmäßigen/gesellschaftsrechtlichen/personellen Verflechtungen mit ausländischen Faktor VIII-Lieferanten, die Gesamtumsätze des Unternehmens und den Umsatzanteil an Faktor VIII-Präparaten in den Jahren 1979 und 1980, die Menge und der Preis für von ausländischen Lieferanten bezogene Faktor VIII-Präparate, die weiteren Bezugskosten — außer den Lieferantenpreisen — (Frachten, Zölle, Umpackungskosten etc.) in diesen Jahren und zurechenbare Handlungskosten, die Umsätze mit im einzelnen genannten Hämophilie-Behandlungseinrichtungen 1979 und 1980, mit sonstigen Behandlern, Pharma-Großhändlern und Apotheken bzw. den sonstigen Inlandsabsatz, die Zuwendung durch Rückvergütungen, Naturalrabatte, Rechnungskorrekturen, Sachzuwendungen und sonstige Vergünstigungen an Hämophiliezentren/Forschungseinrichtungen/Mitarbeiter außerhalb der Abrechnung der erteilten Rechnungen 1979 und 1980, die Unterschiede von im Ausland für den Inlandsmarkt bezogenen Faktor VIII-Präparaten von den im Ursprungsland verwendeten, den Unterschied zwischen den im Inland hergestellten und den aus dem Ausland importierten Präparaten sowie über die Qualitätsunterschiede der im Inland angebotenen Faktor VIII-Präparate.

Im Rahmen förmlicher Auskunftsersuchen richtete das BKartA des weiteren am 8. Juli 1981 an insgesamt 32 Hämophilie-Behandlungszentren in der Bundesrepublik Deutschland Fragen betreffend die Bezüge von Faktor VIII-Konzentraten und deren Hersteller 1979 und 1980, die Unterschiede der bezogenen Importware von der im Ursprungsland verwendeten und von im Inland hergestellter Ware zu Importware, die Qualitätsunterschiede der Präparate verschiedener Hersteller, deren Berücksichtigung bei der Verwendung und die dadurch eventuell beeinträchtigte Austauschbarkeit, die Kriterien für den Bezug von Faktor VIII-Konzentraten verschiedener Hersteller, die erhaltenen Rückvergütungen, Naturalrabatte etc., die Anzahl der betreuten, ständig behandlungsbedürftigen Hämophilie-Patienten aufgegliedert nach stationärer Behandlung und Heimselbstbehandlung sowie die Grundlage der Abrechnung der erbrachten Leistungen mit den Krankenkassen und die Höhe der mit den Kassen vereinbarten Behandlungspauschale für stationäre Behandlung und Heimselbstbehandlung.

2.8.4.1.2 Erkenntnisse aus dem Kartellverwaltungsverfahren

Nach den Ermittlungen des BKartA stellte sich die Situation auf dem Faktor VIII-Konzentrate-Markt wie folgt dar:

Die Behandlungszentren für Hämophile hatten nach eigenen Auskünften im Jahr 1979 ca. 163 Mio. DM und im Jahr 1980 167 Mio. DM für Faktor VIII-Konzentrate umgesetzt. Das Bonner Hämophiliezentrum war mit 560 Patienten mit Abstand das größte. Das zweitgrößte Zentrum folgte mit 320 Patienten, sodann zwei weitere Behandlungseinrichtungen mit 200 bzw. 144 Patienten. Alle weiteren Institutionen betreuten 70 Patienten und weniger. Das Institut für experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen der Universität Bonn hatte einen Umsatz von 135,7 Mio. Einheiten Faktor VIII-Konzentrate im Jahr 1979 und 138,7 Mio. Einheiten im Jahr 1980. Der zweitgrößte Verbraucher setzte im Jahr 1979 17,5 Mio. Einheiten und im Jahr 1980 15,7 Mio. Einheiten um. Weitere fünf Behandlungseinrichtungen lagen für das Jahr 1979 bei einem Umsatz zwischen 5,3 Mio. und 2,7 Mio. Einheiten und im Jahr 1980 zwischen 7,5 Mio. und 2,6 Mio. Einheiten.

Die Rechnungspreise der meisten Anbieter lagen nach Angaben der Behandler zwischen 0,85 DM und 1,00 DM — von einigen Ausreißern nach oben und unten abgesehen.

Als Unterschied zwischen Importware und im Inland hergestellten Präparaten wurde seitens der Behandler als therapierelevant die Hepatitissicherheit geltend gemacht. Zum Teil wurde zusätzlich auf den Protein- und Reinheitsgehalt und die Möglichkeit blutgruppenspezifischer Transfundierung verwiesen. Als Kriterien für die von den jeweiligen Behandlungszentren verwendeten Präparate wurde neben der Qualität auf die Verträglichkeit bei den Patienten abgestellt.

Insgesamt wurde jedoch angegeben, daß die Präparate verschiedener Hersteller grundsätzlich austauschbar seien.

Auch wenn zusätzlich von den Behandlungseinrichtungen Seriosität, Zuverlässigkeit und Service der Anbieter, wissenschaftliche Informationen und Dokumentationen sowie günstige Konditionen und Rabatte genannt wurden, spricht für eine Austauschbarkeit der Präparate nach Ansicht des Untersuchungsausschusses die Anzahl der eingesetzten Präparate verschiedener Hersteller. So gaben von den vom BKartA befragten Behandlungseinrichtungen zwei Institute (auch das Bonner Zentrum) an, bis zu sieben verschiedene Präparate eingesetzt zu haben, zehn Einrichtungen setzten zwischen vier und sechs verschiedene Präparate ein, 12 Einrichtungen zwischen zwei und drei Präparate und sieben Einrichtungen hatten nur das Präparat eines Herstellers eingesetzt. Bemerkenswert ist dabei, daß neben Präparaten europäischer Hersteller solche von Firmen verabreicht wurden, die lediglich Vertriebsgesellschaften amerikanischer Hersteller waren, und auch Präparate eingesetzt wurden, die von Parallelimporteuren direkt aus den USA bezogen und in Deutschland vertrieben wurden. Ferner wurden zur Behandlung der selteneren Hämophilie B im Bonner Zentrum sowohl das inaktivierte Präparat der Fa. Biotest Pharma GmbH als auch nicht inaktivierte Faktor IX-Präparate anderer Hersteller verwendet.

Auch die Zeugenvernehmung durch den Untersuchungsausschuß von HIV-infizierten bzw. an AIDS erkrankten Betroffenen hat ergeben, daß Patienten, soweit sie in Bonn behandelt wurden, mit Präparaten unterschiedlicher Hersteller versorgt wurden. Der Untersuchungsausschuß geht daher davon aus, daß die Behandler selbst von einer Austauschbarkeit der verschiedenen Präparate ausgingen und die geltend gemachten Unterschiede verschiedener Konzentrate

nur im Einzelfall Auswirkungen auf die Therapie hatten.

Für die Berechnung der Kosten der abgerechneten Faktor VIII-Einheiten machten die meisten Behandlungszentren bei stationärer Behandlung den allgemeinen Pflegesatz geltend. Vier Zentren hatten zusätzlich separate Vereinbarungen mit den Krankenkassen über eine gesonderte Abrechnung der verabreichten Faktor-Präparate. Hierzu gehörte auch die Universität Bonn, der mit Bescheid des Ministers für Wirtschaft, Mittelstand und Verkehr des Landes Nordrhein-Westfalen vom 7. Oktober 1974 die Genehmigung zur gesonderten Abrechnung der verabreichten Faktor VIII-Konzentrate gem. § 5 Pflegesatzverordnung für eine Übergangszeit von vier Jahren erteilt worden war. Der Verband der Ortskrankenkassen Rheinland hatte diesem Bescheid zugestimmt. Eine Verlängerung der Genehmigung wurde mit Bescheid vom 18. April 1980 erteilt, nachdem festgestellt wurde, daß eine entsprechende Einigung der Universität Bonn mit der Arbeitsgemeinschaft der gesetzlichen Krankenkassen, Bonn, stattgefunden hatte.

Für die ambulante Behandlung von Patienten hatten die Hämophilie-Behandler in der Regel gesonderte Verträge mit den gesetzlichen Krankenkassen, wobei teilweise die Hersteller direkt mit den Krankenkassen abrechneten. Ebenso wurde bei der Heimselbstbehandlung abgerechnet. Vereinzelt, wie in Köln, wurden bei dieser Behandlungsform die Faktor VIII-Präparate auf Rezept und Belieferung durch öffentliche Apotheken besorgt. Dies wurde von dem Leiter der Hämophilie-Behandlungseinrichtung in Köln, Prof. Dr. Eckhard Lechler, bei seiner Vernehmung vor dem Untersuchungsausschuß bestätigt.

Die Behandlungseinrichtungen, die direkt mit den Krankenkassen abrechneten, berechneten für die verbrauchten Faktor-Konzentrate entweder einen prozentualen Aufschlag pro Einheit eingekauften Faktor VIII-Konzentrates (Behandlungspauschale) oder einen Einheitspreis, der um einige Pfennige über dem Einkaufspreis lag.

Beinahe alle Behandlungseinrichtungen erhielten von den Herstellern Zuwendungen in Form von Rückvergütungen, Naturalrabatten, Sachzuwendungen oder sonstigen Vergünstigungen („credit backs").

Dabei erhielt das Bonner Behandlungszentrum nach Angaben der Hersteller als größte Einrichtung in der Bundesrepublik Deutschland von fast allen Anbietern Leistungen, so im Jahr 1980 allein an Gutschriften 752000 DM und an Rückvergütungen 333500 DM sowie zusätzlich — aufgrund entsprechender Vereinbarung mit den Lieferanten — Rückvergütungen und Gutschriften in Höhe von 0,07 DM je verkaufte Einheit Faktor VIII-Konzentrat zum Preis von 0,83 DM, teilweise 0,05 DM bzw. 0,08 DM auf jede gekaufte Einheit Faktor VIII-Konzentrat. Im Zeitraum zwischen dem 30. Januar 1979 und dem 14. Dezember 1979 hat allein ein Lieferant, der als Parallelimporteur nicht den größten Anteil der an Bonn gelieferten Faktor VIII-Konzentrate bestritten hatte, Rückvergütungen bzw. Gutschriften in Höhe von 363871,40 DM bei einem Umsatz von 9448770 verkauften Einheiten zum Preis von 0,83 DM an das Bonner Institut gewährt. Das BKartA errechnete für das Bonner Institut an Skonti und Boni für das Jahr 1980 einen Betrag von 7,8 Mio. DM. Genaue Feststellungen über die Finanzsituation dieser Behandlungseinrichtung konnte das BKartA im Rahmen des Verfahrens nicht treffen, da ausweislich eines Aktenvermerks ein Gespräch mit leitenden Beamten der Regierung von Nordrhein-Westfalen am 27. Juli 1981 ergab, daß man keinen vollständigen Überblick über das Wirtschaften des Instituts von Prof. Dr. Egli habe. Allerdings wurde seitens der Landesregierung eingeräumt, daß der durch die Behandlungspauschale an das Institut für experimentelle Hämatologie und Bluttransfusionswesen ausgelöste Geldfluß den Forschungsetat des Landes erheblich entlaste. Das Institut trage nicht nur seine Kosten, sondern werfe auch noch Überschüsse für die Universität bzw. das Land als Träger der Universität ab.

Einige von den Herstellern beauftragte Rechtsanwälte äußerten in ihren Schriftsätzen, das Auskunftersuchen des BKartA sei unzulässig, da ein Wettbewerb zwischen den Anbietern am Markt mit Faktor VIII-Präparaten stattfinde. Dies zeige sich in der Einräumung von Skonti und Boni sowie Rückvergütungen und sonstigen — branchenüblichen — Leistungen, die zu einem geringeren Effektivpreis führten. Nach Auffassung der Hersteller besäßen die Abnehmer eine volle Marktübersicht und könnten deshalb die Anbieter gegeneinander ausspielen; dies sei auch getan worden. Beim Faktor VIII-Markt handele es sich um einen eindeutigen Fall von Nachfragemacht. Eine Verzerrung seitens der Anbieter liege nicht vor, allenfalls von seiten der Behandlungszentren, insbesondere des Bonner Instituts für experimentelle Hämatologie und Transfusionswesen, das fast 50 % des deutschen Marktes an Faktor VIII-Produkten ausmache. Die Transparenz des Marktes, die Schärfe des Wettbewerbs und die Nachfragemacht der Abnehmer zeige sich auch darin, daß an Bonn mit Preiskonzessionen verkauft werde. So sein für den Verkaufserfolg der Anbieter ihr uneingeschränkter Ruf und ihre Bemühungen entscheidend, mit dem Abnehmer ins Geschäft zu kommen, und diese Bemühungen seien vielfältig.

Die Nachfragemacht der Hämophilie-Behandler wird durch andere Indizien belegt. In einem Gespräch von Vertretern des BKartA mit Vertretern des BdO am 12. März 1981 teilten diese mit, ein Behandler habe zum Beispiel geäußert, er kooperiere nur mit dem (Anbieter), der ihm die Forschung bezahle.

Speziell die Nachfragemacht des Bonner Instituts zeigte sich in einem Gespräch von Vertretern des BKartA mit Angehörigen dieses Instituts am 8. Dezember 1981, bei dem von dem damaligen stellvertretenden Institutsleiter angeführt wurde, daß die Hersteller sich den Anforderungen an Reinheit und spezielle Eigenschaften der Präparate (siehe blutgruppenspezifische Produkte) nicht entzogen hätten — wohl auch, weil sie auf die Abnahme der bedeutenden Einrichtungen angewiesen seien.

Hinsichtlich der Preisgestaltung wurde darauf verwiesen, daß man sich wegen eines jeweils günstige-

ren Preises nicht von einem oder zwei Herstellern abhängig machen dürfe. Erforderlich sei ein Grundbestand von mindestens drei Fabrikanten.

Anhaltspunkte dafür, daß die Hersteller die wesentlich niedrigeren Preise in den USA (10 bis 15 Cents) damit finanzierten, daß in der Bundesrepublik wesentlich höhere Preise gefordert wurden, ergeben sich aus einer Veröffentlichung von Louis M. Aledort vom Mountain Sinai Medical Center in New York in JAMA vom 10. Juli 1981 (vol. 246), Seite 157, wonach amerikanische Hämophile nur 8 bis 10 Cents pro Internationale Einheit Faktor VIII-Konzentrat bezahlten im Vergleich zu 30 bis 50 Cents im Ausland; diese Preisdifferenz helfe, die niedrigen Kosten für die medizinische Versorgung von Hämophilen in den USA fortzusetzen.

Der BdO führte in einem Schreiben an die Landesverbände der Ortskrankenkassen vom 21. November 1980 das hohe Preisniveau auf die im internationalen Maßstab unvergleichliche, beispielhafte Absicherung der Risiken von Bluterkranken in der Bundesrepublik Deutschland zurück.

Im Verlauf des Kartellverwaltungsverfahrens erlangte das BKartA im Oktober 1981 Kenntnis darüber, daß der Marktführer für Faktor VIII-Produkte seine Preise von zuvor 1,04 DM auf nunmehr 0,63 bis 0,58 DM gesenkt hatte. Durch Auskünfte weiterer Hersteller konnte das BKartA ermitteln, daß andere Anbieter ihre Preise ebenfalls erheblich gesenkt hatten. Hinzu kam, daß sich der Markt auch hinsichtlich der Marktanteile verlagert hatte. So konnte festgestellt werden, daß Parallelimporteure einen wesentlich größeren Marktanteil erlangten. Wegen der noch vorhandenen Lagerbestände bei den Behandlungseinrichtungen wirkte sich der Preisverfall erst mit einer Verzögerung bei den Krankenkassen aus. Nach deren Einschätzung bewirkte er eine Senkung der Kosten für die Hämophilie-Behandlung um 60 bis 70 Mio. DM auf 250 bis 260 Mio. DM.

Zudem teilte der BdO mit, das Abrechnungsverfahren mit dem Bonner Behandlungszentrum sei auf eine neue Grundlage gestellt worden: es werde keine Behandlungspauschale mehr gewährt, sondern es sei ein Durchschnittspreis, der alle Mehrkosten außer der Mehrwertsteuer abdecken solle, vereinbart, der zu einer Ersparnis der Kassen von 32 % führe.

2.8.4.1.3 Abschluß des Kartellverwaltungsverfahrens

Angesichts der Preisentwicklung auf dem Markt der Faktor VIII-Präparate konnte die Beschlußabteilung des BKartA nicht das Fehlen eines wesentlichen Wettbewerbs innerhalb und außerhalb des Anbieter-Oligopols, Voraussetzung für ein Einschreiten nach § 22 GWB, erkennen. In der abschließenden Beratung am 14. Dezember 1981 konstatierte das BKartA, daß bereits vor Abschluß der Auswertung der aufgrund der förmlichen Auskunftsersuchen eingegangenen Unterlagen eine neue Marktentwicklung eingetreten war, die auch Einfluß auf das Kartellverwaltungsverfahren habe. Zwar hielt die Behörde das Preisniveau immer noch für hoch, so daß sie beabsichtigte, die weitere Marktentwicklung zu beobachten, doch wurde mit Bescheid vom 17. Dezember 1981 an die Hersteller von Faktor VIII-Präparaten das Kartellverwaltungsverfahren eingestellt — ohne diese allerdings ausdrücklich vom Mißbrauchsvorwurf zu entlasten.

2.8.4.1.4 Analyse des Faktor VIII-Konzentrate-Marktes durch den Bundesverband der Ortskrankenkassen

Die Situation auf dem Markt für Faktor VIII-Konzentrate wurde seitens des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) in einer Studie vom Dezember 1981 folgendermaßen analysiert und bewertet:

„Marktstellung der Behandlungszentren („Primärnachfrager")

Marktform

Die Konzentration der Nachfrage nach Faktor VIII-Produkten auf wenige Behandlungszentren ergibt pro Behandlungszentrum eine hohe nachgefragte Menge und führt zu einer hohen Nachfragemacht der Zentren. Die wichtigsten Behandlungszentren setzten 1980 folgende Mengen Faktor VIII-Konzentrate um:

Bonn:	133 Mio. Einheiten
Heidelberg:	16 Mio. Einheiten
Homburg/Saar:	4 Mio. Einheiten
Hannover:	3 Mio. Einheiten
Hamburg:	3 Mio. Einheiten

Eine größere Zahl weiterer Behandler liegt zwischen einer und drei Mio. Einheiten pro Jahr.

Dem engen Anbieteroligopol von im wesentlichen sechs Anbietern auf dem deutschen Markt steht damit ein kaum weniger enges Nachfrageoligopol gegenüber. Die Voraussetzungen für eine hohe Marktmacht der Nachfrageseite sind in diesem Punkt gegeben.

...

Austauschbarkeit der Produkte

Als wichtige Voraussetzung für die Ausübung von Nachfragemacht wird eine Gleichartigkeit und damit Austauschbarkeit der von verschiedenen Anbietern angebotenen Produkte angesehen. Erst die Austauschbarkeit der Produkte eröffnet dem Nachfrager die Möglichkeit, Preisvorteile eines Anbieters wahrzunehmen und dessen Produkte anstelle anderer, teurer angebotener, zu kaufen.

Zur Beurteilung der Frage, ob verschiedene Faktor VIII-Konzentrate austauschbar sind, kann das Therapieverhalten von Behandlungszentren in der Vergangenheit herangezogen werden. Hierdurch kann Aufschluß darüber erhalten werden, ob Behandler in der praktischen Therapie die Produkte unterschiedlich einsetzen und z. B. einen Patienten nur mit einem

Produkt behandeln oder ob die Produkte gestreut eingesetzt werden.

...

b) Verschiedene Chargen gleicher Produkte

Grundsätzlich ist es denkbar, Patienten über einen längeren Zeitraum mit der gleichen Charge zu therapieren. Sofern die zweifellos bestehenden Unterschiede von Charge zu Charge als therapierelevant angesehen werden, ist ein solches Zuordnen der Chargen sinnvoll, um Nebenwirkungsrisiken einzugrenzen und für jeden Patienten eine „optimale" Charge auszuwählen.

Eine solche Auswahl wurde bei den untersuchten Fällen nicht vorgenommen. Die eingesetzten Chargen wechselten z. T. innerhalb eines Monats mehrmals. Es scheint damit keine Präferenzen für den Einsatz bestimmter Chargen für individuelle Patienten zu geben, die Chargen werden als austauschbar angesehen.

c) Chargen des US-Marktes und des deutschen Marktes

Im Institut Bonn wurden neben den von deutschen Vertriebsgesellschaften der amerikanischen Hersteller verkauften Faktor VIII-Konzentraten in größerem Umfang auch parallel-importierte Produkte des US-Marktes eingesetzt (vgl. hierzu auch Kap. 5.4: „Pro-Plasma-Affäre"). Bei den Parallelimporten handelte es sich um Produkte der US-Hersteller Cutter und Hyland-Travenol. Bei dem Einsatz für die Therapie wurden keine Unterschiede gemacht, ob die Produkte über den beauftragten Parallelimporteur oder über die Herstellereigene Vertriebsgesellschaft gekauft worden waren. Dies zeigt einmal mehr, daß die für den US-amerikanischen Markt und für den deutschen Markt angebotenen Produkte gleichwertig sind.

...

Das Bonner Institut Egli setzte damit bei der Mehrzahl der untersuchten Fälle parallel oder wechselnd ein:

— Produkte verschiedener Hersteller

— verschiedene Chargen der Produkte

— Chargen von Herstellereigenen Vertriebsgesellschaften in Deutschland und parallel-importierte Chargen aus den USA.

Produktspezifische Präferenzen sind daher insgesamt beim Bonner Institut Egli nur in geringem Umfang erkennbar.

Determinanten der Kaufentscheidungen

Geringe produktspezifische Präferenzen, hohe Markttransparenz und Konzentration der Nachfrage sind allgemein Kennzeichen eines „Käufermarktes", eines Marktes, in dem Käuferinteressen tendenziell besser durchzusetzen sind als Verkäuferinteressen.

Da weder Egli noch andere Behandler ihre hohe Marktmacht dazu nutzten, günstige Einkaufspreise zu erzielen, stellt sich die Frage, welche Gründe Kaufentscheidungen für bestimmte Produkte bestimmter Anbieter auslösten.

a) Persönliche Beziehungen zu den Anbietern

Langjährige persönliche Beziehungen zu Anbietern können dazu führen, daß Nachfrager aus Gewohnheit und persönlicher Bekanntschaft heraus Lieferantenverhältnisse nicht zu wechseln bereit sind, insbesondere da kein ökonomischer Druck zu kostengünstigerem Einkauf seitens der Krankenkassen bestand.

b) Ökonomische Verflechtungen von Anbietern und Behandlern

Die persönlichen Beziehungen zu den Lieferanten haben in zahlreichen Fällen zu erheblichen ökonomischen Verflechtungen zwischen Anbietern und Behandlern geführt, die zu einer Abhängigkeit der Behandler von den Anbietern geführt haben und es damit anderen Anbietern sehr schwer machen, in den Markt einzutreten.

Zahlreiche Behandlungszentren erhielten von den Anbietern Zuwendungen, die in direktem Zusammenhang mit dem Kauf von Faktor VIII-Konzentraten stehen.

Die höchsten Zuwendungsbeträge erhielt das Bonner Institut in Form von Umsatzrückvergütungen. Pro gekaufter Einheit erhielt das Institut von den Anbietern eine feste Rückvergütung, die zwischen 4 und 7 Pfennig je Einheit betrug. Bei einem Gesamtumsatz von 133 Mio. Einheiten (1980) erhielt das Institut in Bonn jährliche Rückvergütungen in Höhe von rund 8 Mio. DM.

Die Rückvergütungen wurden dem Institut ohne Kenntnis der Krankenkassen gewährt. Gegenüber den Krankenkassen hatte das Bonner Institut einen Kostenerstattungspreis vereinbart und seine eigenen Einkaufskosten mit DM 0,83 je Einheit beziffert. Durch die Vereinbarung auf der Grundlage eines fiktiven, gegenüber den tatsächlichen Einkaufskosten überhöhten Nenn-Preises zahlten die Krankenkassen in der Vergangenheit nach Berechnungen des WIdO insgesamt seit 1975 rund 35 Mio. DM mehr an das Institut, als auf der Grundlage von Kostenerstattung zu zahlen gewesen wäre.

Zusammen mit den in Form von Aufschlägen auf die Medikamentenkosten gezahlten Vergütungen für ärztliche Leistungen des Instituts, die zwischen 2 und 6 Pfennig lagen, erzielte das Bonner Institut jährliche Netto-Einnahmen von rund 15,5 Mio. DM. Die Einnahmen wurden zu einer großzügigen Expansion des Instituts und zur Finanzierung anderer Aufgaben eingesetzt.

...

Wenngleich die finanziellen Zuwendungen der Anbieter an die Behandlungszentren in der Regel nicht persönlichen Vorteilen einzelner Behandler dienen, sondern zur Finanzierung des Instituts eingesetzt werden, führen die Zuwendungen zu einer ökonomischen Abhängigkeit der Behandlungszentren von den Anbietern. Hierdurch bestand bei den Behandlern ein unmittelbarer ökonomischer Anreiz, die bestehenden Verhältnisse nicht zu verändern und ein ungestörtes Einvernehmen mit den Anbietern zu pflegen.

...

Verhalten der Krankenkassen („Sekundärnachfrager")

Die Kosten für die Behandlung von Bluterkranken werden in Deutschland in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlt. Fälle über privatversicherte Bluter sind bisher nicht bekanntgeworden.

Die Behandlungszentren sind zumeist Universitätsinstitute und damit Teil einer Universität, die die Rechtsform einer Körperschaft des öffentlichen Rechts besitzt. Rechtsbeziehungen bestehen damit bei der Bluterbehandlung zumeist zwischen Universitäten und gesetzlichen Krankenkassen, somit zwischen Körperschaften des öffentlichen Rechts auf beiden Seiten.

Von daher konnte nicht erwartet werden, daß vereinbarte Kostenpreise sich im nachhinein als fingiert erweisen, daß umsatzbezogene Rückvergütungen in Millionenhöhe gezahlt werden, daß günstige Einkaufsquellen nicht genutzt werden und stattdessen zu überhöhten Preisen bei Briefkastenfirmen gekauft wird und Millionengewinne in dunklen Kanälen verschwinden, daß elementarste Regeln eines geordneten Einkaufs mißachtet werden und weder schriftliche Unterlagen vorhanden sind noch in irgendeiner Form Ausschreibungen durchgeführt werden. Die Krankenkassen haben vielmehr darauf vertraut, bei einem Universitätsinstitut vor groben Manipulationen geschützt zu sein. Offensichtlich haben aber die fundamentalsten Kontrollmechanismen der öffentlichen Haushaltsführung versagt. Dies wurde allerdings erst relativ spät in seinem vollen Ausmaß erkennbar.

a) Behandlungsaufschlag auf Medikamentenkosten

Gegenstand z. T. heftiger Kritik[1]) ist eine Vereinbarung zwischen Egli und Krankenkassen geworden, in der die ärztlichen Leistungen des Behandlungszentrums Bonn abgegolten werden in Form eines pauschalen Aufschlages auf die Medikamentenkosten. Ursprünglich betrug der Aufschlag 15 % auf die Medikamentenkosten. Er wurde später bis auf 7 % gesenkt. 1980 trat eine degressive Staffelung hinzu.

In der Entwicklungsphase der kontrollierten Heimselbstbehandlung, wie sie von Egli 1971 eingeführt wurde, mag eine solche Vereinbarung wegen der einfachen verwaltungsmäßigen Handhabung und der Unkenntnis aller Beteiligten darüber, welche Institutsleistungen bei der Behandlung notwendig werden, ein geeignetes Provisorium dargestellt haben, zumal niemand auf seiten der Krankenkassen Anfang der siebziger Jahre ahnte, welchen mengenmäßigen Aufschwung der Medikamenteneinsatz nehmen würde.

Das Beibehalten der Aufschlagsregelung über die Initialphase der Hämophilie-Selbstbehandlung hinaus muß unter dem Gesichtspunkt der Steuerungswirkungen jedoch kritisch gesehen werden:

Seit mehr als einem halben Jahrtausend sind ärztliche Diagnose und Therapieentscheidung getrennt vom Verkauf von Medikamenten, der in Apotheken stattfindet, um ärztliche Therapieentscheidungen frei von ökonomischen Interessen des Arzneimittelverkaufes zu halten. Dieses Prinzip wird bei der gegenwärtigen Form der Hämophilie-Selbstbehandlung durchbrochen: Die behandelnde Einrichtung verkauft gleichzeitig die Medikamente an die Patienten. Bedenklich wird eine solche Konstellation insbesonders dann, wenn die behandelnde Einrichtung an den Medikamentenumsatz gekoppelte Vergütungen für die ärztlichen Leistungen erhält.

Inwieweit Therapieentscheidungen unter diesen Bedingungen sachgerecht und frei von Beeinflussung durch ökonomisches Eigeninteresse getroffen werden können, kann nicht beurteilt werden. Die Steuerungswirkung einer Bindung der ärztlichen Honorierung an den Medikamentenumsatz zielt jedoch klar auf eine Maximierung der Dosierung und damit der

---

[1]) Das BKartA führt hierzu z. B. aus:
„Es besteht die Besonderheit, daß die Hämophilie-Behandlungszentren, die durch ihre ärztlichen Dosierungsvorschriften den Bedarf ihrer Patienten und damit den Umfang ihrer eigenen Faktor VIII-Bezüge selbständig bestimmen, ihrerseits keinen wirtschaftlichen Anreiz zu Bemühungen um möglichst niedrige Einkaufspreise haben. Ein solcher Anreiz fehlt nicht nur, weil die öffentlichen Krankenkassen nach § 368 e RVO zur Kostentragung aller wissenschaftlich allgemein anerkannten Behandlungsverfahren verpflichtet sind. Hier wird dem möglichst günstigen Einkauf der Behandlungszentren sogar entgegengewirkt durch eine vertragliche Abrechnungsgestaltung, wonach die Behandlungszentren, die — unabhängig von der Apothekenpflicht nach dem Arzneimittelgesetz — die Faktor VIII-Konzentrate statt der öffentlichen Apotheken den Patienten überwiegend zur Heimselbstbehandlung aushändigen, den Kassen auf ihren Einkaufspreis einen prozentualen Aufschlag berechnen. Je höher der Einstandspreis, desto höher werden damit die Einkünfte des Behandlungszentrums bei gleichem Behandlungsaufwand.
Es bedarf gar nicht der Annahme, die Behandlungszentren seien wegen der Bindung eines Teils ihrer Einkünfte an die F-VIII-Preise an der Aufrechterhaltung eines hohen Inlandspreisniveaus geradezu interessiert. Jedenfalls fehlt es an einer aktiven Kontrolle des Preisverhaltens der wenigen Anbieter durch die Nachfrageseite. Die wettbewerbsbelebende Wirkung bleibt aus, die bei einem normalen wirtschaftlichen Anreiz zum günstigen Einkauf zu einem legitimen Ausspielen der Anbieter gegeneinander führen würde. Darin liegt eine Verzerrung der Wettbewerbsverhältnisse, die zum Fehlen wesentlichen Wettbewerbs auf der Anbieterseite zusätzlich beiträgt."

Vergütung für ärztliche Leistungen. Die Tatsache, daß gerade bei demjenigen Institut die höchste Dosierung weltweit zu verzeichnen ist, das sich über Aufschläge auf die Medikamentenkosten finanziert, dem Institut in Bonn, muß zumindest zu denken geben."

Der Untersuchungsausschuß schließt sich hinsichtlich der Analyse des Faktor VIII-Konzentrate-Marktes den Einschätzungen des WIdO an.

2.8.4.2 Rechtliche Vorgaben der Abgabe von Arzneimitteln — Apothekenpflicht und Vertriebsweg

Faktor VIII-Konzentrate und andere Blutzubereitungen unterliegen als Arzneimittel (vgl. 2.1.4) gem. § 43 Abs. 1 AMG der Apothekenpflicht, d. h. sie dürfen nur in Apotheken in den Verkehr gebracht werden. Sinn dieser Regelung ist es, die Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln durch sachkundige (approbierte) Apotheker, die das „natürliche Monopol" für diese Aufgabe besitzen, zu sichern (vgl. Sander, Arzneimittelrecht, C Erl. § 43 AMG, zu Abs. 1).

Ausnahmen von der Apothekenpflicht sind gemäß § 44 AMG und aufgrund Rechtsverordnung gemäß § 45 AMG möglich, doch bestanden jene für Blutzubereitungen zum Zeitpunkt, auf den sich die Untersuchungen richten, nicht. Allerdings eröffnet § 47 Abs. 1 Nr. 2 a AMG den pharmazeutischen Unternehmern und Großhändlern (vgl. § 4 Nr. 18; 5 Abs. 1 AMG) einen speziellen Vertriebsweg zur Abgabe von der Apothekenpflicht unterliegenden Arzneimitteln an Ärzte und Krankenhäuser, wenn es sich um aus menschlichem Blut gewonnene Blutzubereitungen handelt. Sinn dieser Vorschrift ist es nach Ansicht des Gesetzgebers des AMG von 1961, solche Präparate wegen ihrer nur begrenzten Haltbarkeit ohne zeitraubenden Umweg über die Apotheke zum Arzt gelangen zu lassen; ergänzend komme hinzu, daß in der Hämotherapie in der Regel eine „unmittelbare Beratung des Arztes durch den Hersteller" angezeigt ist (vgl. BT-Drucksache 4/1370, S. 8).

Die Frage des „Vertriebsweges" war — ausweislich der vom Untersuchungsausschuß beigezogenen Akte „5113 — 03 (§ 43/1)" des BMG — am 9. Februar 1979 unter Teilnahme von Prof. Dr. Egli im BMJFG erörtert und von diesem mit Schreiben vom 17. Oktober 1979 an den Staatssekretär im BMJFG, Prof. Dr. Wolters, vor dem Hintergrund der „Sorge" erneut aufgeworfen worden, „der Direktbelieferung von Plasmahochkonzentraten an Patienten auf ärztliche Anordnung durch das betreffende Hämophiliezentrum (könne) aufgrund des derzeit gültigen Arzneimittelgesetzes nicht stattgegeben werden". Gemäß § 47 Abs. 1 Nr. 2 a AMG dürfen Faktor VIII-Blutzubereitungen von pharmazeutischen Unternehmen zwar an „Ärzte", nicht aber von diesen an ihre Patienten zur Selbstanwendung abgegeben werden (so ausdrücklich das Bayerische Staatsministerium des Innern mit Schreiben vom 14. Mai 1979). Die Antwort des BMJFG vom 14. November 1979 an Prof. Dr. Egli stellte diese Rechtslage zwar einerseits fest („nicht berechtigt"), informierte aber gleichzeitig von der „Weisung", eine Novellierung des AMG vorzubereiten, wie auch davon „M. W. beabsichtigten die zuständigen Länderbehörden zur Zeit nicht, wegen der Abgabe von Blutfaktoren durch Behandlungszentren tätig zu werden" (!). Mit § 1 Abs. 3 Nr. 6 der Arzneimittel-Preisverordnung vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147) wurden Faktorkonzentrate von den vorgeschriebenen Apotheken-Preisspannen ausgenommen; damit wurden Absprachen zwischen Hämophiliezentren und Apotheken, die zu günstigeren Preisen führten, möglich.

Das AMG selbst ist nicht geändert worden; die Praxis des Bonner Instituts blieb mit § 43 Abs. 1 AMG nicht vereinbar. Mit Vermerk vom 17. August 1981 (Nr. 352 — 5113 — 03 — § 43/1, Ziffer 2) hatte das zuständige Referat 352 des BMJFG dazu festgehalten: „Die Abgabe durch Hämophiliezentren verstößt gegen geltendes Recht ..., was nach Erlaß der AMPreisVO kaum länger toleriert werden kann".

Wie ein Vermerk über ein Telefonat mit dem BMJFG vom 4. März 1983 zur Nachfrage, „ob sich die Rechtslage ... insoweit geändert habe", ergibt, war der Verwaltungsleiter der Universitätsklinik über das Antwortschreiben von Staatssekretär Prof. Dr. Wolters vom 14. November 1979 offenbar unterrichtet worden.

Apothekenpflicht im Sinne von § 43 AMG bedeutet aber nicht nur, daß Hersteller und Großhändler grundsätzlich Arzneimittel nur an Apotheken und Krankenhausapotheken abgeben dürfen, sondern darüber hinaus, daß grundsätzlich nur der Apotheker Arzneimittel an den Endverbraucher weitergeben soll und der Arzt keine Arzneimittel an den Patienten weitergeben darf. Nicht erfaßt vom Verbot des Abgebens ist das Applizieren von Medikamenten durch den Arzt, da es sich dabei nicht um Abgeben handelt. Zur Abgabe von Arzneimitteln durch den Arzt an den Patienten bedarf es vielmehr eines ausdrücklichen Dispensierrechts. Vor dem Inkrafttreten des neuen AMG am 1. Januar 1978 regelte sich dieser Dispens nach landesrechtlichen Vorschriften, die durch das neue AMG aufgehoben wurden. Nur im Rahmen der Besitzstandsklausel konnten Ärzte, die durch landesrechtliche Vorschriften einen Dispens erteilt bekommen hatten, diese Tätigkeit weiter ausüben. (Vgl. Sander, Arzneimittelrecht, C Erl. § 43 AMG, zu Abs. 1, Nr. 3.)

2.8.4.3 Würdigung

Der Untersuchungsausschuß stellt zusammenfassend fest:

Die Behandlungseinrichtungen der Hämophilen verfügten über eine umfassende Marktübersicht und Nachfragemacht.

Den Bluterzentren stand ein eng umgrenzter Kreis der pharmazeutischen Hersteller von Blutprodukten gegenüber: ein Anbieter- und Nachfrageoligopol.

Mit der Dosierung der von den Hämophiliezentren verabreichten Gerinnungsfaktorenkonzentrate, insbesondere der Faktor VIII-Präparate, waren jene in

der Lage, auch ihre finanziellen Einnahmen zu steuern.

Zum einen konnten sie gegenüber den gesetzlichen Krankenkassen einen Behandlungsaufschlag geltend machen, und zum anderen erhielten sie von den pharmazeutischen Unternehmen Vergünstigungen verschiedenster Art, wie Naturalrabatte, Rückvergütungen, Gutschriften.

Die Anbieter der Blutprodukte wetteiferten miteinander, um mit den Hämophiliezentren „ins Geschäft zu kommen" bzw. diese als ihre Kunden zu halten. Aber auch die Abnehmer hatten angesichts der branchenüblichen Leistungen ein Interesse, mit mehreren pharmazeutischen Unternehmen zu kooperieren. Eine Verringerung deren Anzahl hätte die Nachfragemacht der Behandlungseinrichtung geschwächt, da diese nicht auf „günstigere" Angebote des Konkurrenten hätte verweisen können, und dieser anderenfalls weniger bereit gewesen wäre, Vergünstigungen zu gewähren.

Der Untersuchungsausschuß ist der Auffassung, daß diese Situation mit dazu beitragen konnte, daß sich nicht frühzeitig Hepatitis-sichere Faktorkonzentrate, insbesondere in der Behandlung der Hämophilie A, durchgesetzt haben. Solange nur die Behringwerke AG ein entsprechendes Faktor VIII-Produkt auf dem Markt anbot, hätte ein Umstieg auf dieses Präparat in wirtschaftlicher Hinsicht für die Behandlungseinrichtungen bedeutet, sich der Kooperationsmöglichkeit mit mehreren Herstellern zu begeben. Aus der Nachfragemacht hätte sich dann zugunsten des pharmazeutischen Unternehmens eine Anbietermacht entwickeln können.

Gleichwohl stellten vor allem kleinere Hämophiliezentren auf das virusinaktivierte „Behring-HS-Produkt" um. So teilte z. B. das Klinikum der Christian-Albrechts-Universität Kiel dem Untersuchungsausschuß mit Schreiben vom 16. Mai 1994 mit, daß dort seit 1982 wegen der Virussicherheit nur Präparate der Behringwerke AG eingesetzt werden.

Hätten gerade die großen Behandlungseinrichtungen ihre Anbieter dazu gedrängt, die Entwicklung Hepatitis-sicherer Präparate voranzutreiben, wären sie im Zeitpunkt der sich neu anbahnenden AIDS-Gefahr besser für die angemessene medizinische Versorgung ihrer Patienten gerüstet gewesen. Aber bereits 1979 hatten Prof. R. Masure aus Belgien, Dr. J. G. Myllylä aus Finnland, Dr. K. Stampfli aus der Schweiz und Dr. I. Temperley aus Irland in ihrem Bericht über den Gebrauch von Faktor VIII- und IX-Produkten für das zweite Treffen der Experten für Bluttransfusion und Immunhämatologie im Rahmen des Europarates, welches in der Zeit vom 28. bis 31. Mai 1979 in Athen stattfand, festgestellt, daß „Kosten und Hepatitis-Risiko bei der Substitution mit Faktor VIII- oder IX-Präparationen in Deutschland praktisch keine Rolle zu spielen scheinen." Interessanterweise hatten sich bis auf das Hämophilie-Behandlungszentrum Heidelberg die übrigen Zentren nur mit unbefriedigenden Auskünften an der dem Bericht des Europarates vorausgehenden Umfrage über den Gerinnungsfaktorpräparate-Verbrauch bei der Hämophiliebehandlung beteiligt, wie die Berichterstatter mit Bedauern bemerkten.

Wirtschaftliche Interessen sind daher nach Meinung des Untersuchungsausschusses mitursächlich für den Skandal um HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte geworden.

3. Schlußfolgerungen und Empfehlungen

3.1 Gesetzgebungsvorschläge

3.1.1 Vorschläge des Untersuchungsausschusses

Da der Untersuchungsausschuß zu Beginn seiner Arbeiten den Themenbereich „Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten" (Ziffer I. 4 des Einsetzungsbeschlusses) als eine seiner vordringlichsten Aufgaben betrachtet hat, hat er deren Behandlung vorrangig in Angriff genommen.

Aus diesem Grunde hat der Untersuchungsausschuß bereits in seinem Zwischenbericht vom 28. Januar 1994 Empfehlungen für Maßnahmen zur weiteren Verbesserung der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten und zum Haftungsrecht verabschiedet. Diese Empfehlungen, die zu einem Teil zwischenzeitlich bereits umgesetzt wurden, sollten teilweise bereits kurzfristig einen Beitrag zur Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten leisten, teilweise sind sie jedoch nur mittelfristig realisierbar.

Die von vielen Beteiligten in der Zeit seit Einsetzung des Untersuchungsausschusses durchgeführten Maßnahmen zeigen, daß ein Handlungsbedarf auf verschiedenen Ebenen bestand und teilweise immer noch besteht.

Im folgenden werden zunächst die im Zwischenbericht geforderten Maßnahmen aufgeführt (fett gedruckt). Jeweils anschließend werden der Stand der Umsetzung sowie aus Sicht des Untersuchungsausschusses noch zu treffende Maßnahmen dargestellt.

Forderungen des Zwischenberichtes und weitere Empfehlungen

Sicherheit von Blut und Blutprodukten

Oberstes Ziel für die Verbesserung der Sicherheit bei der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Blut und Blutprodukten ist der größtmögliche Schutz vor der Übertragung von Infektionen durch bekannte oder neue Erreger im Biomaterial Blut.

Zur Erreichung dieses Zieles hält der 3. Untersuchungsausschuß die Umsetzung der folgenden Maßnahmen für erforderlich:

a) **Entsprechend dem Gedanken der Konzentration und Kodifikation sollen alle Vorschriften, die sich mit der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten befassen, besser noch alle Regelungen betreffend die Reinheit, d. h. die Virussicherheit, aller biologischen Produkte in einem Spezialgesetz, hilfsweise in einem eigenen Abschnitt des AMG, zusammengefaßt werden.**

Stand der Umsetzung und weitere Empfehlungen

Bundesminister Horst Seehofer hat hierzu am 16. Juni 1994 gegenüber dem Untersuchungsausschuß ausgeführt, daß auch er ein „Transfusionsgesetz" für erforderlich halte, in dem alle vernetzten Sicherheitsvorkehrungen enthalten sind:

„Ich bin überzeugt, daß wir in Deutschland — das muß demnächst der Deutsche Bundestag leisten — ein Transfusionsgesetz brauchen, mit all diesen Sicherheitsnetzen, . . . ein sauberes, überschaubares, in sich geschlossenes Recht, das Blut und Blutprodukte umfaßt."

Der Untersuchungsausschuß geht davon aus, daß ein Spezialgesetz für biologische Produkte und Organe bzw. als erste Stufe ein Transfusionsgesetz möglichst in der nächsten Legislaturperiode verabschiedet wird.

b) **Um aber bereits kurzfristig eine Verbesserung der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten zu erreichen, sind im Rahmen der Beratungen betreffend den Entwurf eines Fünften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes — BT-Drucksache 12/6480 — folgende Punkte zu berücksichtigen:**

   — **Um sicherzustellen, daß bereits bei der Entnahme von Blut oder Plasma die Vorschriften des AMG zur Anwendung kommen, muß in dessen § 13 klargestellt werden, daß für die Gewinnung von Blut und Plasma eine Herstellungserlaubnis erforderlich ist.**

Stand der Umsetzung

Die Forderung ist Inhalt der 5. AMG-Novelle.

   — **Die ungleiche Behandlung von Blut und Blutprodukten sowie Impfstoffen und Sera ist im Hinblick auf die Neuzulassung bei Änderung des Herstellungsverfahrens und auf die staatliche Chargenprüfung durch Änderung der §§ 29 Abs. 3 Nr. 4 sowie 32 AMG aufzuheben.**

Stand der Umsetzung

Eine entsprechende Änderung des § 29 Abs. 3 AMG wurde bei der 5. Novelle des AMG berücksichtigt; die Forderung nach einer staatlichen Chargenprüfung wurde durch Erlaß einer Verordnung durch das Bundesministerium für Gesundheit umgesetzt, die am 24. Juli 1994 in Kraft getreten ist. Zunächst werden Faktor IX und Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB) der Chargenprüfung unterzogen. Bei den übrigen von der Verordnung betroffenen Plasmaprä-

paraten sind die Chargen ab dem 1. Juli 1995 zu prüfen.

— **Im AMG müssen Regelungen getroffen werden, die eine lückenlose Dokumentation der Vertriebswege von Blut und Blutprodukten — vom Spender bis in die Krankenakte des Patienten — sicherstellen. Den Ärzten und sonstigen Anwendern von Blut und Blutprodukten soll die umfassende Dokumentation der verabreichten Präparate vorgeschrieben werden.**

Für die Ahndung von Verstößen gegen die Dokumentationspflicht ist ein wirksames Kontroll- und Sanktionssystem zu schaffen; insbesondere sollte der derzeit gültige Strafrahmen von 2 Jahren Freiheitsstrafe (§ 95 AMG) erhöht werden.

Stand der Umsetzung und weitere Empfehlungen

Die Dokumentation der Vertriebswege von Blut und Blutprodukten wird durch die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, die Betriebsverordnung für Großhandelsbetriebe und die Apothekenbetriebsordnung geregelt und dadurch auf den verschiedenen Vertriebsstufen grundsätzlich gewährleistet.

Die Beweisaufnahme des Untersuchungsausschusses (Beweisbeschluß 12-39, Frage 3) hat ergeben, daß mittlerweile durchgängig in allen Krankenhäusern eine Dokumentation der Chargennummern erfolgt, wobei festgestellt wurde, daß die Einführung der Dokumentation teilweise erst 1994 erfolgte.

Die Bundesärztekammer verlangt von den Ärzten mittlerweile durch Beschluß vom 17. Dezember 1993, daß grundsätzlich bei den in Chargen hergestellten Blutprodukten die chargenbezogene Dokumentation in zwei Richtungen zu erfolgen hat:

— Eintragung in die Krankenakte des Patienten,

— produktbezogene Dokumentation.

Der Untersuchungsausschuß geht deshalb davon aus, daß nunmehr grundsätzlich eine ausreichende Dokumentation der Blutzubereitungen erfolgt; er hält es jedoch weiterhin für erforderlich, daß spätestens in dem vorgesehenen Transfusionsgesetz eine gesetzliche Verpflichtung für die umfassende Dokumentation festgeschrieben wird.

Neben der ausreichenden Dokumentation ist es erforderlich, Regelungen für die Durchführung von look back-Verfahren zu treffen. So muß beispielsweise sichergestellt werden, daß frühere Spenden eines als HIV- oder HCV-positiv erkannten Spenders ermittelt und von einer weiteren Verarbeitung ausgeschlossen werden; gegebenenfalls sind daraus gewonnene Produkte aus dem Verkehr zu ziehen. Empfänger von Produkten, deren Ausgangsmaterial als potentiell infektiös erkannt wurde, sind zu ermitteln, um sie beraten und ihnen eine Testung empfehlen zu können. Entsprechende Maßnahmen sind zu treffen, wenn der Empfänger eines Blutproduktes nachträglich als infiziert erkannt wird.

Zur Frage des Rückrufs wird auf die Ausführungen oben unter 2.4.2.6.5 verwiesen. Der Untersuchungsausschuß hält es grundsätzlich nicht für ausreichend, sich auf ein einzelnes, „sicheres" Inaktivierungsverfahren zu verlassen.

Inwieweit eine Kombination von verschiedenartigen Inaktivierungsschritten und -verfahren eine stärkere Sicherheit gewährleisten kann, bleibt einer wissenschaftlichen Prüfung vorbehalten. Das Paul-Ehrlich-Institut hat hierzu mit Bekanntmachung vom 11. August 1994 ein Stufenplanverfahren eingeleitet.

Der Strafrahmen des § 95 Abs. 1 AMG wurde im Rahmen der 5. AMG-Novelle erhöht.

— **Die Auflagenbefugnis der Zulassungsbehörden nach § 28 AMG ist zu erweitern im Sinne einer Risikovorsorge mit der Möglichkeit, Anordnungen sofort vollziehbar zu machen.**

Stand der Umsetzung

Die Forderung ist Inhalt der 5. AMG-Novelle.

— **Die für Blut und Blutprodukte zuständige Bundesoberbehörde muß die Befugnis erhalten, den Rückruf bedenklicher Arzneimittel anzuordnen, wobei die Ausführung dieser Anordnung weiterhin den Landesbehörden obliegen soll.**

Stand der Umsetzung

Die Forderung ist Inhalt der 5. AMG-Novelle.

— **Bis zur Einführung der nationalen Plasma-Eigenversorgung ist § 72 a AMG so zu fassen, daß die Einfuhr von Blut und Blutprodukten „im öffentlichen Interesse" (§ 72 a Nr. 3) ausgeschlossen ist, wenn nicht ein Zertifikat nach § 72 a Nr. 1, 2 vorliegt oder deutsche Behörden im Herstellungsland eine Inspektion vorgenommen haben.**

Stand der Umsetzung

Die Forderung ist Inhalt der 5. AMG-Novelle.

— **Die Zulassungsbehörden müssen die Befugnis und die Verpflichtung erhalten, die verschiedenen Virusinaktivierungsverfahren zu bewerten und entweder dasjenige mit dem höchsten Sicherheitsgrad oder einen bestimmten Abreicherungsgrad vorzuschreiben.**

Stand der Umsetzung

Bei der Novellierung des AMG wurde diese Forderung durch die Erweiterung der Auflagenbefugnis in § 28 AMG berücksichtigt.

— **In § 29 AMG ist die Meldepflicht der pharmazeutischen Unternehmen für Risiken in jedem Einzelfall, d. h. auch für solche Fälle von Nebenwirkungen, die bereits bekannt und in der Packungsbeilage angegeben sind, einzuführen. Es ist eine verbindliche Regelung für die Mitteilungspflichten über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Anwender (Ärzte und Kliniken) zu schaffen.**

Verstöße gegen diese Melde- und Mitteilungspflichten sind mit Hilfe eines wirksamen Kontroll- und Sanktionssystems zu ahnden.

Stand der Umsetzung und weitere Empfehlungen

Diese Forderung wurde, soweit sie die Meldepflicht der pharmazeutischen Unternehmen betrifft, bei der Novellierung des AMG berücksichtigt. Die Mitteilungspflichten über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Anwender (Ärzte und Kliniken) sind nach Auffassung des Untersuchungsausschusses bisher **nicht** ausreichend sichergestellt. Die zwischenzeitlich durchgeführten Beweiserhebungen und Auswertungen haben gezeigt, daß entsprechende Regelungen dringend erforderlich sind.

c) Mittelfristig hält der Untersuchungsausschuß folgende Maßnahmen für notwendig:

— **Die bei der Blut-AIDS-Katastrophe offenbar gewordenen Strukturdefizite liegen im Meldesystem und im Risikomanagement.**

Es muß in Zukunft sichergestellt sein, daß Risikosignale unverzüglich zu aktiven Maßnahmen zum Patientenschutz führen.

Eine verbesserte Meldepflicht von Ärzten, Kliniken und Unternehmen bringt nur dann die erforderliche Sicherheit, wenn bei den Gesundheitsbehörden das Sammeln und Auswerten von Meldungen in konkrete Abwehrmaßnahmen umgesetzt werden.

Stand der Umsetzung und weitere Empfehlungen

Mit der 5. AMG-Novelle wurden die Handlungsmöglichkeiten der Behörden wesentlich verbessert. Mit der Neuordnung der Gesundheitsbehörden des Bundes muß eine koordiniertere Sammlung und Auswertung der Meldungen einhergehen.

— **Für den Aufbau einer nationalen Eigenversorgung mit Blut und Plasma sind unter einer konkreten Fristsetzung ein Plasma-Dauerspender-System und ein nationales Plasmaphereseprogramm zu installieren.**

Ziel sollte die unentgeltliche Spende bleiben, die lediglich durch Arbeitsfreistellung, Sachspenden etc. (vgl. II. 2. a) aa) des Zwischenberichtes) honoriert werden kann.

Stand der Umsetzung und weitere Empfehlungen

Aus der Stellungnahme des Bundesministeriums für Gesundheit an den Gesundheitsausschuß des Deutschen Bundestages zum Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses geht hervor, daß zwischenzeitlich Gespräche des Bundesministeriums für Gesundheit mit den Verbänden des Blut- und Plasmaspendewesens und mit den Bundesländern stattgefunden haben. Im Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit werden Vorschläge für ein Selbstversorgungsprogramm erarbeitet. Die vom Bundesministerium für Gesundheit derzeit vorgeschlagenen Maßnahmen:

— Errichtung von Plasmapheresezentren; mit etwa 40 neuen Zentren könnte bei gleichbleibender Verbrauchssituation der Bedarf gedeckt werden; das Bundesministerium für Gesundheit fördert modellhaft die Errichtung von Plasmapheresezentren,

— Etablierung von Plasma-Dauerspendergruppen,

— Erarbeitung eines differenzierten Konzeptes der Indikationsstellung; Überprüfung des Therapiestandards,

— Weiterentwicklung blutsparender Operationstechniken,

— Entwicklung von Methoden der Aufbereitung von Operationsblut,

— Erhöhung des Plasmaaufkommens durch eine Motivationskampagne; entsprechende Aktivitäten sind mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung geplant,

— Propagierung der Eigenblutspende; eine Informationsbroschüre für die Bevölkerung und die Fachwelt ist mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung erarbeitet und verteilt worden,

— Aufruf von Bund und Ländern an die Einrichtungen des Blut- und Plasmaspendewesens, sich in der Plasmapherese zu engagieren, und Bekundung der Bereitschaft, dies gegebenenfalls ideell und materiell zu unterstützen,

erscheinen geeignet, eine Selbstversorgung mit Plasma zu erreichen.
Es ist Aufgabe aller Beteiligten, bei der Umsetzung der Maßnahmen konsequent mitzuarbeiten.

— **Neben einer Bundesoberbehörde, die über klare Kompetenzen der Zulassung, Kontrolle und Rückrufmöglichkeiten verfügt, ist eine unabhängige Institution — vergleichbar den Centers for Disease Control (vgl. II. 2. d) des Zwischenberichtes) — zu schaffen.**

Diese ist die geeignete Stelle, an die die pharmazeutischen Unternehmen und Anwender die Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu melden haben. Sie hat die ihr übermittelten Angaben in einem regelmäßig zu erstellenden Bericht zusammenzufassen und zu veröffentlichen.

Stand der Umsetzung und weitere Empfehlungen

Die nach dem Zwischenbericht erfolgten Beweisaufnahmen haben die Auffassung des Untersuchungsausschusses bekräftigt, daß eine unabhängige Institution — vergleichbar den Centers for Disease Control — neben einer Bundesoberbehörde mit den vorbeschriebenen Kompetenzen einen erheblichen Beitrag zur Erkennung und Erfassung von Infektionen — nicht beschränkt auf Arzneimittelnebenwirkungen — leisten könnte.

Die Beweisaufnahmen des Untersuchungsausschusses haben gezeigt, daß in den USA aufgrund der dort vorhandenen „aufsuchenden" Epidemiologie der Gesundheitsbehörden CDC frühe Fälle schnell erkannt wurden, während in der Bundesrepublik

Deutschland viele Ärzte — trotz eindeutiger Befunde — „erste Fälle" nicht erkannt und deshalb auch nicht an das BGA gemeldet haben. Die mangelnde Erfassung von „ersten Fällen" in der Bundesrepublik Deutschland wirkte sich nach Auffassung des Untersuchungsausschusses sehr nachteilig, insbesondere verzögernd auf die von den Behörden zu treffenden Maßnahmen aus.

Eine einzurichtende unabhängige Institution, die in ein europäisches System integriert werden müßte, sollte in die Lage versetzt werden, bei auftretenden Ereignissen eine wissenschaftliche Erforschung bis hin zur Einsichtnahme der Patientenunterlagen zu betreiben.

Die Erkenntnisse einer solchen Institution könnten ähnlich, wie dies in den regelmäßig erscheinenden Mitteilungen der CDC (MMWR) geschieht, allen Beteiligten und der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden.

Die 5. AMG-Novelle ist am 17. August 1994 in Kraft getreten, für einzelne Teile sind spätere Inkrafttretungstermine vorgesehen.

Darüber hinaus hat das Bundesgesundheitsamt mit Bekanntmachung vom 29. November 1993 angeordnet, daß mit Wirkung vom 1. Januar 1994 nicht inaktiviertes, aber lagerfähiges Plasma quarantänegelagert werden soll. Mit einer weiteren Anordnung des Paul-Ehrlich-Instituts vom 29. Juli 1994 ist inzwischen für Frischplasma aus frequenter Plasmapherese ab dem 1. September 1994 die viermonatige Quarantänelagerung verbindlich. Für die anderen betroffenen Frischplasmen gilt, daß sie ab dem 1. Januar 1995 verbindlich zunächst vier Monate quarantänegelagert sein müssen. Ab dem 1. Juli 1995 ist für alle betroffenen Plasmen sechs Monate Quarantänelagerung verbindlich, bevor sie nach nochmaliger Testung des Spenders in den Verkehr gebracht werden dürfen.

Im übrigen verweist der Untersuchungsausschuß auf den Bericht der Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Sicherheit bei Blut und Blutprodukten" zu der Entschließung der 66. Konferenz der für das Gesundheitswesen zuständigen Ministerinnen und Minister, Senatorinnen und Senatoren der Länder vom 25./26. November 1993, deren Forderungen sich der Untersuchungsausschuß — soweit er nicht ausdrücklich weitergehende Maßnahmen für erforderlich hält — anschließt.

Haftungsrecht

Auch für den Bereich des Haftungsrechts hat der Untersuchungsausschuß in seinem Zwischenbericht eine Reihe von Maßnahmen zur Verbesserung der haftungsrechtlichen Situation von Patienten, die durch Arzneimittel geschädigt wurden, gefordert:

Kurzfristig sind nach Auffassung des Ausschusses im Rahmen der Beratungen betreffend den Entwurf eines Fünften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes — BT-Drucksache 12/6480 — folgende Punkte umzusetzen:

- **§ 84 AMG ist in der Weise neu zu formulieren, daß er in Zukunft eindeutig auch mittelbar Geschädigte und damit auch die Opfer von Sekundärinfektionen erfaßt.**
- **Es müssen EU-konforme Erleichterungen der Beweisführung durch den Geschädigten eingeführt werden, damit die Opfer nicht zusätzlich zum Schaden noch Schwierigkeiten bei der Beweisführung haben.**
  (Diese Erleichterungen könnten auch im Rahmen der Umsetzung der EU-Produkthaftungsrichtlinie vorgenommen werden.)
- **Die in § 88 AMG vorgesehenen Höchstbeträge für die Gefährdungshaftung sind anzuheben.**
- **Zum Ausgleich immaterieller Schäden bei Verlust des Lebens oder schwerwiegenden Beeinträchtigungen der Gesundheit ist ein Schmerzensgeldanspruch zu gewähren.**

Mittelfristig ist zu überlegen, ob für Fälle ungeklärter Kausalität und für Fälle, in denen Arzneimittel ohne Zulassung und ohne Deckungsvorsorge in den Verkehr gebracht werden, entweder durch einen Entschädigungsfonds nach dem Vorbild desjenigen für Schäden aus Kraftfahrzeugunfällen oder durch eine kollektive Selbstversicherung der Pharmaunternehmen Vorsorge getroffen werden sollte.

Stand der Umsetzung und weitere Empfehlungen

Die Umsetzung der Forderungen des Untersuchungsausschusses zum Haftungsrecht beschränkte sich im Rahmen der 5. AMG-Novelle im wesentlichen auf die Verdoppelung der Haftungshöchstbeträge der Gefährdungshaftung des AMG gemäß § 88 Abs. 1 AMG und bei Schäden durch klinische Prüfungen gemäß § 40 Abs. 3 AMG. Darüber hinaus ergibt sich derzeit folgender Sachstand:

Die Beweisaufnahmen des Untersuchungsausschusses haben ebenfalls deutlich werden lassen, daß die haftungsrechtliche Situation der durch Arzneimittel geschädigten Patienten vielfach als unbefriedigend empfunden wird.

- Im Hinblick auf die möglichen Auswirkungen einer Veränderung der Grundsätze der Gefährdungshaftung im Arzneimittelgesetz auf andere Bereiche des Haftungsrechts hat sich insbesondere der Rechtsausschuß des Deutschen Bundestages gegen eine Regelung im Rahmen der 5. AMG-Novelle noch in dieser Legislaturperiode ausgesprochen. Eine vom Bundesministerium der Justiz einberufene Arbeitsgruppe mit Vertretern der beteiligten Ressorts (BMJ, BMG, BMU, BMWi) ist deshalb mit der Prüfung dieser Vorschläge beauftragt worden. Im Zusammenhang mit der Verabschiedung der 5. AMG-Novelle hat der Deutsche Bundestag auf Vorschlag des Vermittlungsausschusses in einem Entschließungsantrag die Bundesregierung aufgefordert, Vorschläge zur Weiterentwicklung des Arzneimittelhaftungsrechts vorzulegen. In Anbetracht der Tatsache, daß Änderungen des Haftungsrechts Ansprüche nicht rückwirkend, sondern nur für zukünftige Fälle be-

gründen können, hält der Untersuchungsausschuß diese Verfahrensweise im Interesse einer umfassenden Beratung für sachgerecht.

In die Prüfung der vom Untersuchungsausschuß gestellten Forderungen sollten folgende Überlegungen einbezogen werden:

§ 84 Satz 1 AMG

Das AMG will „unmittelbare oder mittelbare Gesundheitsgefahren für Menschen" verhüten (§ 62 Satz 1 AMG; BT-Drucksache 7/3060 zu den §§ 57 und 58, S. 58); die Verhütung „mittelbarer" Gefahren ist ausdrücklich im Gesetz in den §§ 6 Abs. 1, 12 Abs. 1 Nr. 1, 28 Abs. 2 Nr. 1a, 28 Abs. 2a, 48 Abs. 2 Nr. 1a und b, 56a Abs. 2, 60 Abs. 3 und 79 Abs. 1 AMG erwähnt. Soweit Arzneimittel geeignet sind, die Übertragung von Gesundheitsschäden vom unmittelbaren Arzneimittelverbraucher auf ihm nahe stehende Personen zu bewirken, sieht der Untersuchungsausschuß keinen Grund, diese nicht in den Schutzbereich der Gefährdungshaftung einzubeziehen (in diesem Sinne auch das Bundesaufsichtsamt für das Versicherungswesen in dem Petitionsverfahren Pet 2—12-08—763, dessen Akte vom Untersuchungsausschuß beigezogen wurde). Der Untersuchungsausschuß hält jedoch eine Eingrenzung auf einen von vornherein bestimmbaren Personenkreis, wie sie die Rechtsprechung etwa für den „Vertrag mit Schutzwirkung zugunsten Dritter" entwickelt hat, für angezeigt (vgl. den Zwischenbericht IV./V.).

§ 84 Satz 2 AMG

Der Untersuchungsausschuß ist der Auffassung, daß die in § 84 Satz 2 AMG geregelte Beweislastverteilung einer objektiven Unrechtshaftung nahe kommt. Die „geringe Trennung von Verschuldenshaftung und Gefährdungshaftung", auf die auch Prof. Deutsch hinweist (Arztrecht und Arzneimittelrecht, 2. Auflage 1991, S. 418) liegt nur im Zeitpunkt der Vertretbarkeits-Abwägung.
Es stellt sich die Frage, ob in den Fällen, in denen der Kausalitätsnachweis erbracht werden kann, der Geschädigte nach § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG weiterhin den Beweis der medizinisch-wissenschaftlichen „Unvertretbarkeit" — nach derzeitigem Erkenntnisstand rückbezogen auf den Zeitpunkt des Inverkehrbringens — zu führen hat, insbesondere da dieser Beweis ohne selbstkritische und von sachfremden Rücksichtnahmen freie wissenschaftliche Sachverständige i. d. R. nicht zu erbringen ist. Ganz abgesehen davon, daß dem Geschädigten damit zusätzlich erhebliche Kostenrisiken erwachsen.

§ 86 AMG

Im Falle der Tötung, des mit Sicherheit letalen Verlaufs einer Schädigung oder einer irreversiblen Verletzung des Körpers oder der Gesundheit mit schwersten Behinderungsfolgen ist ein allein auf Ersatz der materiellen Schäden beschränkter Ausgleich in den Fällen, in denen weitergehende Ansprüche (immaterieller Schaden) nach dem BGB nicht durchsetzbar sind, für die Geschädigten äußerst unbefriedigend. Für diese Fälle hat der Untersuchungsausschuß bereits in seinem Zwischenbericht die Aufnahme eines Schmerzensgeldanspruches in das AMG gefordert. Alternativ hierzu sollte auch eine „arzneirechtliche Ausgleichsleistung" in die Erarbeitung der Vorschläge zur Weiterentwicklung des Arzneimittelhaftungsrechts einbezogen werden. Für beide Alternativen könnten (gestaffelte) Ansprüche in Anlehnung an die Definition des Bundesversorgungsgesetzes (BVG) festgelegt werden (§ 31 Abs. 3: Schwerbeschädigter; § 31 Abs. 5: „Schwerstbeschädigter" in Verbindung mit der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift (VV) zu § 30 BVG und der Durchführungsverordnung (DVO) zu § 31 Abs. 5 BVG).
Eine derartige — vererbliche — arzneirechtliche Ausgleichsleistung wäre deshalb vertretbar, da Arzneimittel wie kein anderes Produkt auf unmittelbare körperliche Einwirkung abzielen und wie kein anderes Produkt Hoffnung und Vertrauen in die gesundheitliche Unbedenklichkeit beanspruchen. Einen Schmerzensgeldanspruch aus Gefährdungshaftung gewährt das geltende Recht in § 53 Abs. 3 LuftVG.

Errichtung eines „Entschädigungsfonds" für Fälle ungeklärter „Kausalität" und „Vertretbarkeit"

Stehen die Voraussetzungen des § 84 AMG im übrigen mit der erforderlichen Gewißheit fest und kann lediglich nicht geklärt werden, welches von mehreren Arzneimitteln verschiedener pharmazeutischer Unternehmer einen Schaden verursacht hat, so können Ansprüche trotzdem nicht auf § 84 AMG gestützt werden, es sei denn, der Geschädigte kann den Nachweis führen, daß alle der angewendeten Arzneimittel von unvertretbarer schädlicher Wirkung waren. Nur in letzterem Falle wäre § 830 Abs. 1 Satz 2 BGB entsprechend anwendbar. Diese — im Ergebnis als unbefriedigend angesehenen — Fälle könnten einer Lösung zugeführt werden, wenn die Haftung nach dem AMG um eine Art Solidarhaftung der pharmazeutischen Unternehmen ergänzt würde, wie sie sowohl nach dem ursprünglichen Gesetzesentwurf der Bundesregierung (BT-Drucksache 7/3060 vom 7. Januar 1975) als auch nach der von der Minderheit vorgeschlagenen „privatrechtlichen Fondslösung" (vgl. BT-Drucksache 7/5091 vom 28. April 1976, S. 10f.) in Betracht gezogen war, sog. Pharmamodell (ebenso schon Simitis, Gutachten zum 47. DJT (1968), S. 81ff.).

Als Vorbild einer derartigen Regelung könnten die §§ 12 bis 14 des Gesetzes über die Pflichtversicherung für Kraftfahrzeughalter (Pflichtversicherungsgesetz — PflVG) vom 5. April 1965 (BGBl. I S. 213), zuletzt geändert durch Gesetz vom 27. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2378), (vgl. hierzu auch Gesetzesentwurf auf Bundesrat-Drucksache 23/94 vom 14. Januar 1994 sowie die auf seiner Grundlage ergangenen Rechtsverordnungen und Bekanntmachungen) dienen (vgl. hierzu Bruck-Möller, Versicherungsvertragsgesetz, 8. Auflage 1994, Abschn. II 11 bis 13, Anm. B 96 bis B 145).

Europarechtlich wäre die gesetzliche Verankerung einer Deckungsvorsorge der pharmazeutischen Unternehmer für diese Fälle solidarischer Haftung in gleicher Weise zulässig wie die bestehende Verpflichtung nach § 94 AMG. Die Erfahrungen mit den durch Blut und Blutprodukte verursachten HIV-Infektionen haben gezeigt, daß die Rechtsstellung der Geschädigten verbesserungsfähig ist.

Der von den pharmazeutischen Unternehmern solidarisch zu tragende gemeinnützige Fonds könnte — entweder als rechtsfähige Anstalt des öffentlichen Rechts (vgl. § 13 Abs. 1 PflVG) oder als privatrechtlicher Versicherungsverein auf Gegenseitigkeit (vgl. § 13 Abs. 2 PflVG) — für Arzneimittelschäden aufkommen, für die der Geschädigte ansonsten keine Entschädigung zu erlangen vermag. Die Eintrittspflicht des Entschädigungsfonds wäre dazu gedacht, die sich aus dem gesetzlichen System des Ausgleichs von Arzneimittelschäden ergebenden Lücken aus sozialen Gründen zu schließen. Folgerichtig (§ 12 Abs. 1 Satz 3 PflVG) bestünde keine Leistungspflicht des Fonds, soweit der Geschädigte in der Lage wäre, Ersatz seines Schadens nach den Vorschriften über die Amtspflichtverletzung zu erlangen, oder soweit der Schaden durch Leistungen eines Sozialversicherungsträgers, durch Fortzahlung von Dienst- oder Amtsbezügen, Vergütung oder Lohn oder durch Gewährung von Versorgungsbezügen ausgeglichen würde.

Ob angesichts der Prozeßfreudigkeit des Staates für den Geschädigten eine Vorfinanzierungspflicht des Fonds mit Regreßmöglichkeit gegen den Staat vorteilhafter wäre als eine ausdrückliche Beseitigung des Enthaftungsprivilegs nach § 839 Abs. 1 Satz 2 BGB (vgl. § 12 Abs. 1 Satz 4 PflVG), oder ob der Geschädigte den Staat und den Fonds als Gesamtschuldner in Anspruch sollte nehmen können (vgl. Johannsen, in Bruck-Möller, a. a. O., Anm. B 112), bedarf weiterer Prüfung.

Bei dem wäre zu erörtern, ob dem Entschädigungsfonds auch Fälle zugewiesen werden sollten, in denen Arzneimittel ohne Zulassung und/oder ohne Deckungsvorsorge in den Verkehr gebracht — also Straftatbestände (§ 96 Nrn. 5 und 14 AMG) oder Ordnungswidrigkeiten (§ 97 Abs. 1 AMG) verwirklicht worden sind.

Trotz eines in diesen Fällen induzierten (objektiven) Versagens der staatlichen Überwachung (vgl. § 64 Abs. 3 und Abs. 4 Nr. 2 AMG) wäre eine solidarische Einstandspflicht für gerade derart krasse Fälle wirksam geeignet, das Eigeninteresse der pharmazeutischen Unternehmen an einer ordnungsmäßigen Arzneimittelversorgung in erforderlicher Weise zu stärken.

Daß derartige Fälle im Bericht der Hämophilen-Versorgung in solchem Umfang („15 bis 20 %" der Mengen) möglich waren, muß erschrecken und ist an sich kaum erklärlich.

Weiterhin in Betracht zu ziehen wäre gleichfalls, den Entschädigungsfonds für Fälle der ungeklärten „Vertretbarkeit" (vgl. oben und § 5 Abs. 2 AMG) auf Antrag für zuständig zu erklären.

Selbst wenn dieser Entlastungsbeweis künftig den pharmazeutischen Unternehmen obliegt, könnte die Vermeidung einer solchen Beweiserhebung — die faktisch die Vermutung objektiven Unrechts zu entkräften hätte — durchaus im oftmals wohlverstandenen Interesse beider Parteien liegen. Das Gesetz könnte daher gestatten, daß auf Antrag beider Parteien (Erstversicherer und Patient) stets, auf Antrag einer Partei eine Verweisung an den Fonds stattfindet, sofern nach Beschluß des Gerichts der Beweis der „Vertretbarkeit" sich in tatsächlicher und/oder rechtlicher Hinsicht als schwierig/langwierig gestalten würde.

Ebenso wie nach § 14 Ziffer 3 PflVG (vgl. hierzu VO vom 14. Dezember 1965, BGBl. I S. 2093) — und wie auch nach § 83 Regierungsentwurf zum AMG (BT-Drucksache 7/3060 vom 7. Januar 1975) vorgesehen — ist gerade bei der Abwicklung von Arzneimittelschäden die Vorschaltung einer auf gütliche Erledigung von Streitfällen gegen den Entschädungsfonds hinwirkenden Schiedsstelle angezeigt. Die berechtigten Belange des Verletzten könnten dadurch gewahrt werden, daß spätestens sechs Monate nach Anmeldung oder spätestens drei Monate nach Anrufung der Schiedsstelle Klage gegen den Fonds erhoben werden könnte.

Zu diesen Gesetzgebungsvorschlägen des Untersuchungsausschusses haben die Mitglieder der SPD-Fraktion ein Sondervotum abgegeben, was nachfolgend abgedruckt ist.

3.1.2 Sondervotum der SPD-Fraktion

Obwohl viele Vorstellungen und Forderungen im Teil 3.1.1 von den SPD-Mitgliedern im 3. Untersuchungsausschuß mitgetragen werden könnten, geben sie ein Sondervotum ab, da die Forderungen der SPD in vielen Punkten präziser und weitergehend sind.

Gesetzliche Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit (insbesondere bei Blutprodukten) und des Haftungsrechts bei Arzneimittelschäden auf der Grundlage der Ergebnisse des Untersuchungsausschusses

3.1.2.1 Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im AMG

3.1.2.1.1 Mit der 5. AMG-Novelle bereits geregelte Gesichtspunkte

Durch die 5. Novelle des Arzneimittelgesetzes wurden einige Probleme der Sicherheit und der Sicherheitsüberwachung von Blut und Blutprodukten bereits geregelt. Dazu gehören:

3.1.2.1.1.1 Einbeziehung von Rohplasma aus Blut in die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes

Dies ist durch entsprechende Änderungen im AMG, z. B. § 13 Abs. 4 Satz 2, § 25 Abs. 8 oder § 72a Abs. 1 AMG erfolgt.

3.1.2.1.1.2 Gleichstellung von Blut und Blutprodukten mit Impfstoffen und Sera hinsichtlich der staatlichen Chargenprüfung

Dieser Forderung wurde durch Gesetzesänderung im AMG (§ 29 Abs. 3 Nr. 4 sowie § 32 AMG) und durch eine entsprechende Verordnung des BMG vom 15. Juli 1994 Rechnung getragen.

3.1.2.1.1.3 Erweiterung der Anordnungsbefugnis der Bundesoberbehörde hinsichtlich des Herstellungsverfahrens zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit

Dieser Forderung wurde durch eine entsprechende Ergänzung (Abs. 3c) in § 28 AMG Rechnung getragen. Dadurch ist es der Bundesoberbehörde möglich, Virusinaktivierungsverfahren oder zumindest bestimmte Abreicherungsgrade sowie notwendige Testverfahren bei der Plasmagewinnung vorzuschreiben.

3.1.2.1.1.4 Befugnis für die Bundesoberbehörde zum Rückruf von Arzneimitteln im Risikofall

Diese Forderung wurde durch Hinzufügung eines Satzes 3 in § 69 Abs. 1 AMG berücksichtigt.

3.1.2.1.1.5 Befugnis des BMG zum Verbot des Imports von Blut und Blutprodukten aus bestimmten Ländern aus Risikogründen

Dieser Forderung wurde durch eine entsprechende Einfügung eines Absatzes 2 in § 72a AMG Rechnung getragen.

3.1.2.1.2 Mit der 5. AMG Novelle nicht gelöste Probleme

Zahlreiche Anordnungen und Anordnungsbefugnisse, die geeignet sind, die Sicherheit von Blut und Blutpräparaten zu verbessern, sind auch in der 5. AMG-Novelle nicht hinreichend berücksichtigt. Dazu gehören:

3.1.2.1.2.1 Quarantänelagerung, auch bei Herstellung von Arzneimitteln aus Blut

Zwar hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte inzwischen die Quarantänelagerung angeordnet, aber erst zum Zeitpunkt ab 1. Januar 1995 und in diesem Fall nur für vier Monate. Erst ab 1. Juli 1995 ist die wissenschaftlich erforderliche sechsmonatige Quarantänelagerung obligatorisch, bevor die Produkte in den Verkehr gebracht werden dürfen.

Diese Anordnung berücksichtigt vorrangig Interessen der Anbieter von Blut und Blutprodukten, während die Erfordernisse optimaler Arzneimittelsicherheit für den Patienten nachrangig dahinter zurückstehen. In der Großzügigkeit, mit der der Anbieterseite Konzessionen gemacht werden, dokumentieren sich die Schwächen des Risiko-Managements der Bundesoberbehörde.

Es ist in Zukunft sicherzustellen, daß die Quarantäneanordnung für Blutplasma auch für solche Plasmen gilt, die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Arzneimitteln dienen. Es ist die Verordnung über die Quarantänelagerung wie folgt zu ergänzen bzw. zu ändern:

Blutplasmen aus Einzelspenden, die für die Herstellung von Arzneimitteln vorgesehen sind, dürfen erst „gepoolt" werden, wenn nach Ablauf der Quarantänelagerung die Nachuntersuchung des Spenders einen negativen Befund erbracht hat.

Die Virusinaktivierung bei aus Plasmapools hergestellten Arzneimitteln ist zwar zwingend notwendig, gewährleistet aber nicht mit hinreichender Sicherheit, daß Viruskontaminationen beseitigt werden. Hätte die Anordnung bestanden, wäre die HIV-Infektion von Patienten durch PPSB der Firma Biotest (Charge 1601089) im Jahre 1990 vermieden worden.

Der Untersuchungsausschuß hält es für bedenklich, wenn Hersteller Blutprodukte wie zum Beispiel Fresh Frozen Plasma mittels chemischer Methoden inaktivieren, um so die Quarantäneregelung umgehen zu können.

Dadurch kann ein gravierendes Risiko insbesondere für dauernd behandlungsbedürftigte Patienten (z.B. Plasmaaustausch) entstehen, weil dabei bedenkliche Mengen toxischer Substanzen und Rückstände verabreicht werden, die zu gesundheitlichen Schäden führen können.

Der Untersuchungsausschuß empfiehlt deshalb die uneingeschränkte Anwendung der Quarantäneregelung bei Blutplasma und allen daraus hergestellten Arzneimitteln, unabhängig davon, ob diese als für die Weiterverarbeitung gepoolte Produkte danach noch inaktiviert werden.

3.1.2.1.2.2 Verbesserung der Meldepflicht für Arzneimittelrisiken

Die 5. AMG-Novelle hat teilweise die Fehler korrigiert, die auf Veranlassung des Bundesgesundheitsamts in die 4. AMG-Novelle hinsichtlich der Berichtspflicht Eingang gefunden hatten.

Um sich zu entlasten, hatte das BGA die Berichtspflicht für bekannte unerwünschte Wirkungen aufgehoben. Das hatte einen drastischen Rückgang der Meldungen über schwere Störwirkungen zur Folge, weil Firmenmitarbeiter meldewillige Ärzte darauf hinwiesen, daß die Störwirkung schon bekannt und deshalb nicht mehr meldepflichtig sei.

Die 5. AMG-Novelle hat in § 29 Abs. 1 AMG dargestellt, daß schwere unerwünschte Wirkungen, wie es HIV- bzw. HCV- oder HBV-Infektionen sind, vom pharmazeutischen Unternehmer auf jeden Fall gemeldet werden müssen, unabhängig davon, ob es sich um eine in der Packungsbeilage bereits erwähnte Reaktion handelt oder nicht.

Diese Klarstellung ist begrüßenswert, reicht aber nicht aus.

Die Selbstverwaltungsorgane der Ärzteschaft haben bisher weitgehend versagt in Bestrebungen, die Meldung von schwerwiegenden Arzneimittelrisiken wie z. B. HIV-Infektionen, aber auch anderen lebensbedrohlichen Arzneimittelerkrankungen zu intensivieren.

Im Gegenteil ist festzustellen, daß die Funktion der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Erliegen gekommen ist, was sich auch in einem Rückgang der Meldungen an diese Institution von mehr als 6000 Ereignissen jährlich auf jetzt weniger als 1200 Ereignisse dokumentiert.

Der Untersuchungsausschuß verweist in diesem Zusammenhang darauf, daß selbst bei der meldepflichtigen Hepatitis C lediglich jede dritte Infektion durch die Ärzteschaft der Oberbehörde gemeldet wird. Noch bedenklicher ist die Tatsache, daß Mitarbeiter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bestreiten, daß HIV-Infektionen ärztlich meldepflichtige unerwünschte Wirkungen sind (Hopf, Deutsches Ärzteblatt 9 (1994), C-731).

Geht man davon aus, daß in der Bundesrepublik Deutschland jährlich mit mehr als 100000 schweren arzneimittelbedingten Erkrankungen und etwa 8000 bis 9000 arzneimittelbedingten Todesfällen zu rechnen ist, dann sind die bisherigen Erfassungsinstrumente unzureichend.

Um Katastrophen wie Contergan oder wie die HIV-Infektionen durch Blutprodukte frühzeitig zu erfassen, ist eine systematische Überwachung von Patienten auf das Vorliegen von schwerwiegenden arzneimittelbedingten Erkrankungen notwendig, und zwar in Form eines Überwachungsnetzes an Krankenhäusern der Akutversorgung.

Als gesetzliche Grundlage für ein derartiges Erfassungssystem, das auch in anderen Ländern der Europäischen Union wie z. B. Frankreich etabliert ist, wird folgende Ergänzung in § 29 AMG durch Einfügung eines Absatzes 1a vorgeschlagen:

In § 29 AMG wird der Absatz 1a eingefügt:

(1a) Die zuständige Bundesoberbehörde gewährleistet in Zusammenarbeit mit den zuständigen Landesbehörden Aufbau und Funktion eines Systems zur Erfassung schwerer, potentiell lebensbedrohlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen an Versorgungskrankenhäusern, mit dem etwa 5 % der Krankenhausaufnahmen auf das Vorliegen arzneimittelbedingter Erkrankungen überprüft werden. Die Erfassungseinheiten organisieren sich in einem Pharmacovigilance-Zentrum, das der zuständigen Bundesoberbehörde meldepflichtig und der Öffentlichkeit sowie staatlichen Stellen auskunftspflichtig ist.

Durch die Meldepflicht gegenüber der Bundesoberbehörde wird die Risikoüberwachung verbessert und dem Stand angepaßt, wie er in anderen Ländern der Europäischen Union bereits erreicht ist.

Durch die Auskunftspflicht gegenüber der Öffentlichkeit wird verhindert, daß — wie bisher üblich — Risikoinformationen zwischen Herstellern und Bundesoberbehörde vertraulich behandelt werden und Betroffene keine Kenntnis erhalten.

Dies gilt insbesondere für Patienten, die einen arzneimittelbedingten Schaden erlitten, aber keine Kenntnisse darüber haben, ob ähnliche Befunde schon bei anderen Patienten erhoben wurden.

Die Auskunftspflicht über beobachtete Störwirkungen und Zwischenfälle ist für die sachgerechte Risikoinformation von Patienten von entscheidender Bedeutung. Katastrophen wie Contergan, Infektionen durch Blut und Blutpräparate sowie schwere arzneimittelbedingte Risiken haben wiederholt gezeigt, daß die verfaßte Ärzteschaft ihrer Verantwortung zur Meldung und Information über Arzneimittelrisiken gegenüber Ärzten und Patienten nicht gerecht wird. Deshalb ist zum Schutze der Bevölkerung der Aufbau eines Erfassungs- und Informationssystems im Sinne eines Pharmacovigilance-Netzwerkes unverzichtbar.

3.1.2.1.2.3 Erleichterung des Versagens und Widerrufs der Zulassung im Verdachtsfall von unerwünschten Wirkungen (Beweislasterleichterung)

Es können oft Jahre vergehen, bis der kausale Zusammenhang zwischen einer Arzneimittelanwendung und dem Folgeereignis schwerwiegender Schädigung wissenschaftlich geklärt ist.

Es erscheint zwingend notwendig, daß bei Verdacht auf schwerwiegende, potentiell tödliche Risiken in den juristischen Auseinandersetzungen die Beweislast geändert wird. Im Verdachtsfalle muß der Hersteller nachweisen, daß die schwere unerwünschte Wirkung nicht durch sein Arzneimittel ausgelöst werden konnte. Deshalb wird folgende Ergänzung des § 30 Abs. 1 AMG vorgeschlagen:

In § 30 Abs. 1 AMG ist als Satz 4 einzufügen:

Bei begründetem Verdacht auf eine schwere, potentiell lebensbedrohliche schädliche Wirkung hat der Inhaber der Zulassung nachzuweisen, daß diese nach Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbar oder ein Kausalzusammenhang auszuschließen ist.

Diese Formulierung entspricht nicht nur der Richtlinie 65/65/EWG, sondern entspricht auch dem Grundtenor des Contergan-Einstellungsbeschlusses des Landgerichts Aachen aus dem Jahre 1971, nach dem der Schutz der Gesundheit des Patienten höherrangig ist als das Interesse des Herstellers an der ungehinderten Vermarktung seines Produktes. Der Tatbestand trifft auch für die Zulassung von Arzneimitteln zu. Deshalb ist in § 25 Abs. 2 AMG folgender Satz 4 zu ergänzen:

§ 25 Abs. 2 AMG erhält folgenden Satz 4:

Bei begründetem Verdacht auf eine schädliche Wirkung gemäß Satz 1 Nr. 5 muß der Antragsteller nachweisen, daß die schädliche Wirkung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbar oder ein Kausalzusammenhang auszuschließen ist.

3.1.2.1.2.4 Verbot bzw. Einschränkung risikoreicher Therapieverfahren durch die Bundesoberbehörde

Ein besonderes Risiko der Infektion mit HBV, HCV oder HIV entstand dadurch, daß in der Bundesrepublik Deutschland eine Hochdosisbehandlung bzw. -prophylaxe bei Blutern propagiert wurde. Dieses führte dazu, daß in der Bundesrepublik Deutschland das Drei- bis Sechsfache des Plasmabedarfs im Vergleich zu anderen Ländern bestand. Der hohe Bedarf war nicht nur kostenträchtig, sondern auch risikoreich, weil die Anwendungshäufigkeit die Infektionswahrscheinlichkeit erhöhte, wie der Bericht des Untersuchungsausschusses deutlich macht. In diesem Bericht wird auch dargestellt, daß eine kartellartige Allianz zwischen Behandlern und Produktanbietern materiell so übergewichtig wurde, daß sich kritische Stimmen und therapeutische Vernunft nicht etablieren oder durchsetzen konnten.

Auch die verfaßte Ärzteschaft versagte als Korrektiv gegen den industriell-medizinischen Komplex, also das Interessenskartell der Hersteller und der Behandler.

Wenn noch heute festzustellen ist, daß für Blut und Blutprodukte die Verbrauchszahlen in der Bundesrepublik Deutschland höher liegen als in vergleichbaren Industrieländern, dann gehen solche Beobachtungen in der Regel wiederum auf distanzlose Nähe zwischen Produktanbietern und Produktanwendern zurück.

Diese Situation macht es notwendig, ein Korrektiv gegen solche Kartelle von Produktanbietern und Produktanwendern zu entwickeln. Dafür bietet sich das Arzneimittelgesetz an.

Deshalb sollte der § 30 Abs. 1 AMG durch folgende Nummer 4 ergänzt werden:

§ 30 Abs. 1 wird um die Nr. 4 ergänzt:

(4) einschränken oder widerrufen, wenn Arzneimittel für Therapieverfahren oder therapeutische Behandlungsmethoden verwendet werden, die für Patienten ein gravierendes Risiko darstellen können.

Unter Inanspruchnahme des Privilegs der Therapiefreiheit werden in der Medizin häufig Therapieverfahren angewandt, die hinsichtlich ihres Nutzens und Risikos im Vergleich zu Standard-Therapieverfahren nicht hinreichend überprüft sind.

Mitunter enthalten solche Therapieverfahren für den Patienten ein höheres Risiko bei gleichem oder nur unwesentlich höherem Nutzen als die Standardbehandlung.

Die vorgeschlagene Regelung soll deutlich machen, daß die Therapiefreiheit des Arztes dort ihre Grenzen findet, wo sie die Risiken für den Patienten vergrößert.

Wie der Bericht des Untersuchungsausschusses zeigt, hat es auch im Falle der vom Bonner Behandlungszentrum propagierten Hochdosistherapie bei Blutern frühzeitig kritische Stimmen gegeben, die auf erhöhte Risiken, damals insbesondere der Hepatitis-Infektion, hingewiesen haben. Diese kritischen Stimmen blieben ohne Effekt gegenüber der Kartellmacht von Anbietern und Anwendern. Die vorgeschlagene gesetzliche Regelung soll diesem Machtungleichgewicht entgegenwirken.

3.1.2.1.2.5 Offenbarungspflicht der zuständigen Bundesoberbehörde gegenüber durch Arzneimittel Geschädigten

Anzahl und Umfang von Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei einem speziellen Arzneimittel werden vom Bundesgesundheitsamt nicht veröffentlicht und als vertraulich nur den Herstellern zugänglich gemacht. Dies gilt auch für Patienten, die durch ein Arzneimittel geschädigt sind und bei der Behörde nachfragen, ob ähnliche Beobachtungen vorliegen.

Dadurch wird für Geschädigte die Durchsetzung von Ansprüchen gegenüber Herstellern erschwert.

Die Öffentlichkeit, der informierte Bürger, hat ein Anrecht darauf, über Arzneimittelrisiken umfassend informiert zu sein. Daher ist es notwendig, die Behörde auskunftspflichtig hinsichtlich Arzneimittelrisiken zu machen. Deshalb ist der § 62 AMG um folgenden Satz zu ergänzen:

§ 62 AMG wird um den Satz 3 ergänzt:

Sie teilt auf Anfrage ihre Erkenntnisse über unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Öffentlichkeit mit, insbesondere Personen, die durch ein Arzneimittel geschädigt wurden, oder deren Rechtsvertreter.

3.1.2.1.2.6 Beteiligung von Verbraucher- oder Patientenverbänden an Stufenplanverfahren

Stufenplanverfahren zur Abwehr von Arzneimittelrisiken oder Routinesitzungen zur Arzneimittelsicherheit finden unter Beteiligung der Verbände der Arzneimittelanbieter und -anwender statt, aber nicht unter Beteiligung von Vertretern der Patienten- oder Verbraucherverbände. Im Falle von Arzneimittelrisiken sind aber Patienten bzw. Verbraucher die primär Betroffenen. Deshalb sollte der Stufenplan nach § 63 AMG geändert werden und Vertreter von Verbraucher- oder Patientenverbänden als Stufenplanbeteiligte integrieren.

Durch eine breitere Beteiligung erscheint nicht nur eine bessere Information der Patienten, sondern auch eine größere Unabhängigkeit und Pluralität der Meinungen gewährleistet.

3.1.2.1.2.7 Gewährleistung der Sachkunde bei Herstellern von Blut und Blutprodukten

Bei Herstellern von Blut und Blutprodukten ist besondere Sachkenntnis seitens des Herstellungs- oder Kontrolleiters im Transfusionswesen erforderlich. Deshalb ist § 15 Abs. 3 AMG entsprechend zu ändern und bei der Herstellung von Blut und Blutzubereitungen der Nachweis von Erfahrungen im Transfusionswesen in Form der Facharztanerkennung einzufü-

gen. Das gleiche gilt für den Informationsbeauftragten nach § 74 a AMG.

3.1.2.1.3 Gesetzliche Regelungen außerhalb des AMG

3.1.2.1.3.1 Lückenlose Chargendokumentation

Die Dokumentation einschließlich der Chargenangabe bei der Herstellung und im Handel ist in der Betriebsordnung für pharmazeutische Unternehmer, in der Apotheken-Betriebsordnung und in der Betriebsordnung für Arzneimittel-Großhandelsbetriebe geregelt. Die gesetzliche Dokumentationspflicht hört jedoch beim Anwender auf.

Die Bundesärztekammer hat zwar am 18. Oktober 1993 einen Beschluß gefaßt, der die Dokumentationspflicht in Form der Chargendokumentation bei Blut und Blutprodukten für verbindlich erklärt, jedoch erscheinen noch weitere gesetzliche Regelungen erforderlich. Diese betreffen einmal die Infrastruktur für die Chargendokumentation bis in die Krankenakte, z. B. die Anordnung von Klebeetiketten mit der Chargennummer in § 47 AMG, zum anderen die Informationspflicht gegenüber dem Patienten, damit dieser im Schadensfall bei einer look back-Untersuchung informiert ist.

Für eine look back-Untersuchung ist sowohl die patientenbezogene Dokumentation in der Krankenakte als auch die produktbezogene Dokumentation sicherzustellen, damit das Verfahren erfolgreich durchgeführt werden kann.

Es ist in diesem Zusammenhang zu prüfen, ob die Regelung dieses Problemkreises zusammen mit anderen, die spezifisch für Blut und Blutprodukte sind, zweckmäßigerweise durch ein spezielles Gesetz über Blutspende- und Transfusionswesen erfolgt.

Alternativ könnte die Anordnungsbefugnis der Bundesoberbehörde durch eine Änderung in § 48 Abs. 2 AMG erweitert werden:

§ 48 Abs. 2 wird um eine Nr. 3 b ergänzt:

(3 b) vorzuschreiben, daß bei der Verschreibung des Arzneimittels vom Anwender bestimmte Dokumentationspflichten zu erfüllen sind.

3.1.2.1.3.2 Poolgröße, Spenderauswahl und Sicherheitsauflagen hinsichtlich durchzuführender Tests

Maßnahmen zur Erhöhung der Sicherheit von Blutpräparaten, wie Reduzierung der Poolgröße, Durchführung von Sicherheitstests und Präzisierung der Spenderauswahl, enthalten ordnungspolitische Elemente. Es ist deshalb die Frage zu stellen, ob die gesundheits- oder ordnungspolitischen Gesichtspunkte zweckmäßigerweise durch ein spezielles Gesetz über Blutspende und Transfusionswesen geregelt werden. Prinzipiell bietet jedoch auch das Arzneimittelgesetz in § 28 AMG, insbesondere durch die Änderungen in dem neu eingefügten Absatz 3 c, die rechtlichen Möglichkeiten, solche gesundheitspolitischen Vorstellungen gegen das Interesse des Herstellers durchzusetzen, wenn dadurch ein plausibler Gewinn an Sicherheit angeführt werden kann.

3.1.2.1.3.3 Neuordnung des Blutspendewesens, nationale Selbstversorgung und Entkommerzialisierung, Etablierung eines look back-Verfahrens, Verfahrensregeln

Hierbei handelt es sich überwiegend um politische Grundsatzentscheidungen zur Sicherheit von Blut und Blutprodukten, zur Etablierung von Dauerspendern und zur Beeinflussung ökonomischer Mechanismen auf dem Markt von Blutprodukten. Diese ordnungs- oder gesundheitspolitischen Ansätze lassen sich nur schwer im Rahmen des Arzneimittelgesetzes lösen. Sie erfordern eine gesetzliche Lösung im Rahmen eines speziellen Gesetzes über Blutspende- und Transfusionswesen. Dies erscheint um so notwendiger, als bei den anstehenden Grundsatzentscheidungen auch gesundheits- und ordnungspolitische Inhalte der Europäischen Union tangiert werden.

Es erscheint problematisch, wenn versucht wird, Detailprobleme durch Änderungen des Arzneimittelgesetzes zu lösen, weil dadurch eine grundsätzliche und strukturelle Reform des Bluttransfusionswesens partikularisiert und damit verhindert wird. Als Beispiel für eine derartige Fehlentwicklung sei auf die in der 5. AMG-Novelle vorgenommene Ergänzung des § 72a Abs. 2 AMG hingewiesen, mit der das BMG ermächtigt wird, den Import von Blut und Blutprodukten aus bestimmten Ländern zu verbieten. Durch diese Partialregelung wird eine umfassende gesetzliche Problemlösung erschwert.

3.1.2.2 Empfehlungen zur Reform des arzneimittelgesetzlichen Haftungsrechts

3.1.2.2.1 Gründe für eine Reform

Aufgrund der Sachverhaltsaufklärung und der vorgenommenen rechtlichen Bewertungen ist der Untersuchungsausschuß zu dem Ergebnis gelangt, daß das Haftungsrecht des Arzneimittelgesetzes dringend reformbedürftig ist. Übereinstimmend werden seine Defizite sowohl im Zwischenbericht (IV. 6 b), im erstatteten Rechtsgutachten von Prof. Hart (Gutachten, F III), aber auch im Bericht der Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Sicherheit bei Blut und Blutprodukten" (S. 4, 22) im Grundsätzlichen wie auch in einzelnen Details konstatiert.

Die Anmahnung von Verbesserungen des arzneimittelhaftungsrechtlichen Patientenschutzes bezieht sich auf folgende Aspekte der gesetzlichen Regelung im AMG:

— Einbeziehung der sekundär, aber „unmittelbar" an eigenen Rechtsgütern Geschädigten in § 84 Satz 1 AMG,

— Erleichterung der Beweisführung oder/und der Beweislast für die Kausalität der Rechtsgutsverletzung durch Arzneimittel in § 84 Satz 1 AMG,

— Einführung einer Entschädigungsregelung („Fondslösung") in Fällen ungeklärter Kausalität bei der

Einnahme mehrerer Arzneimittel und beim Fehlen einer Arzneimittelzulassung und/oder Deckungsvorsorge,

— Erleichterung des Kausalitätsnachweises bzw. Entschädigungsregelung („Fondslösung") bei Langzeitschäden von Arzneimitteln,

— Umkehr der Beweislast für die „Unvertretbarkeit" der schädlichen Arzneimittelwirkungen zugunsten des Verletzten,

— Erhöhung der Höchstbeträge in § 88 AMG,

— Erweiterung der Schadenshaftung auf immaterielle Schäden (Schmerzensgeld) in § 86 bzw. § 87 AMG.

Die Vorstellungen über die Details der Verbesserungsvorschläge weichen teilweise voneinander ab, sind aber alle von dem Bestreben getragen, einen Ausgleich der erkannten Lücken oder Defizite zu erreichen. Ausgangspunkte aller Vorschläge sind die folgenden Grunderkenntnisse:

1. Die Belastung des durch Arzneimittel Geschädigten mit dem Nachweis sämtlicher Anspruchsvoraussetzungen erscheint insbesondere deshalb unbillig, weil Arzneimittel unumstritten riskante Produkte sind, die Schäden an hochwertigen Rechtsgütern (Leben, Gesundheit, Körper) verursachen können. Die Einnahme von Arzneimitteln ist deshalb immer einerseits Heilungschance, andererseits aber auch Gesundheitsrisiko. Dieses mit Arzneimitteln verbundene Gesundheits- und teilweise Lebensrisiko muß in einem sozialen und demokratischen Rechtsstaat sozial verträglich zwischen Verursachern und Verbrauchern verteilt werden. Eine solche Sozialverträglichkeit bzw. soziale Gerechtigkeit der Risikoverteilung darf sich nicht nur auf der Ebene des materiellen Haftungsrechts äußern, sondern sie muß auch im Bereich des formellen Beweisrechts („Waffengleichheit"; vgl. BVerfGE 52, 131 = NJW 1979, 1925) ihren Niederschlag finden. Die durch die Rechtsprechung der Zivilgerichte im Bereich der deliktischen Produzentenhaftung und des Arzthaftungsrechts gezogenen beweisrechtlichen Konsequenzen, die ihren Grund vor allem in der Abgrenzung von Organisationsverantwortlichkeiten haben, müssen ihre Parallele auch im Haftungsrecht für Arzneimittelschäden finden. Deshalb müssen die Beweisbelastungen nach dem Maßstab sozialer Gerechtigkeit zwischen pharmazeutischen Unternehmen und geschädigten Patienten verteilt werden.

2. Die Sachverhaltsaufklärung durch den Untersuchungsausschuß hat deutlich werden lassen, wie schwierig es für den Geschädigten ist, wissenschaftlichen Beistand zur Führung von Nachweisen der Kausalität und/oder der Unvertretbarkeit von schädlichen Arzneimittelwirkungen zu gewinnen. Kompetente Sachverständige sind häufig entweder in der einen oder anderen Weise für pharmazeutische Unternehmen tätig oder stehen aus anderen Gründen als Gutachter im Prozeß nicht zur Verfügung oder sind nur unter Inkaufnahme teilweise extrem langer Begutachtungszeiten verfügbar.

3. Es ist nicht einsichtig, daß Sekundärinfizierte nicht zum Kreis der durch die Arzneimittelhaftung geschützten Personen rechnen sollen. Auch bei demjenigen, der durch einen durch ein Blutprodukt Infizierten angesteckt wird, realisiert sich das Infektionsrisiko des Arzneimittels. Es ist deshalb nicht verständlich, daß in der bisherigen haftungsrechtlichen Literatur diese Personen nicht in den Schutzbereich der AMG-Haftung einbezogen werden.

4. Es erscheint unvertretbar, Geschädigte leer ausgehen zu lassen, wenn bei der Einnahme mehrerer Arzneimittel verschiedener Hersteller z. B. aufgrund fehlender Dokumentation nicht mehr festgestellt werden kann, welches Arzneimittel den Schaden verursacht hat. „Urheberzweifel" und „Anteilszweifel" dürfen am Ende nicht zulasten des Geschädigten gehen, obwohl feststeht, daß der Schaden Folge eines Arzneimittelrisikos ist.

   In diesen Fällen bedarf es der Errichtung kollektiver Schadenstragungssysteme. Dasselbe muß für Langzeitschäden durch Arzneimittel gelten. Auch in diesen Fällen ist das geltende Haftungsrecht überfordert, wenn keine sicheren „look back"-Verfahren zur Verfügung stehen.

5. Ähnliche Überlegungen sozialer Verträglichkeit müssen auch bei den Sachverhalten zum Tragen kommen, wo die haftungsrechtlich feststehenden Schädiger entweder keine Zulassung für das Arzneimittel hatten oder/und eine Deckungsvorsorge nicht getroffen war und die Schädiger nicht mehr belangt werden können.

6. Gerade die Krankheitsverläufe der HIV-infizierten Hämophilen und die aufgrund der Infektion entstehenden sozialen Isolierungen und Verluste an gesellschaftlichen Lebenschancen machen das große Ausmaß an immateriellen Schäden deutlich, die durch das Arzneimittelrisiko verursacht wurden.

   Diese Schäden deckt das arzneimittelgesetzliche Haftungsrecht gerade nicht ab. Das ist aber unerträglich, weil der immaterielle Anteil von Arzneimittelschäden nicht nur im Falle der infizierten Bluter häufig recht groß ist.

7. Der Gesetzgeber hat in der 5. AMG-Novelle die Höchstbeträge des § 88 Satz 1 Nr. 1 AMG verdoppelt. Er hat allerdings versäumt, daraus die Konsequenz für Serienschäden in § 88 Satz 1 Nr. 2 AMG zu ziehen.

3.1.2.2.2 Vorschläge zur Reform des arzneimittelgesetzlichen Haftungsrechts

3.1.2.2.2.1 Einbeziehung der sekundär Geschädigten

§ 84 Satz 1 AMG

Schon der Wortlaut von § 84 Satz 1 AMG und auch seine Zwecksetzung gebieten entgegen einer in der Literatur vertretenen Meinung die Einbeziehung der

sekundär Geschädigten in den personalen Schutzbereich der Haftungsregelung (vgl. Bundesaufsichtsamt für das Versicherungswesen, in Pet 2—12-08—763, vom Untersuchungsausschuß beigezogener Petitionsvorgang; Hart, Gutachten, D IV 1a bb).

Auch bei Infektionen, die durch Personen ausgelöst werden, die durch Arzneimittel infiziert wurden, realisiert sich das Arzneimittelrisiko. Gerade solche Schäden, die unmittelbar nach der Verletzung von Rechtsgütern der sekundär Infizierten entstehen, erfordern die Einbeziehung in die AMG-Haftung.

Weil sich auch bei den sekundär Verletzten das Arzneimittelrisiko realisiert, ist kein Raum für eine Beschränkung des personalen Schutzbereichs der AMG-Haftung auf Personen, für deren „Wohl und Wehe" (familienrechtliche oder sonstige enge soziale Bindungen) der primär Geschädigte verantwortlich ist.

Eine solche Haftungsbegrenzung ist im Vertragsrecht konsequent, um der „Ausuferung" der Ersatzpflicht des vertraglichen Haftungsschuldners vorzubeugen. Im deliktischen Haftungsrecht bzw. im Gefährdungshaftungsrecht geht es aber gerade um allgemeine Verkehrspflichten und nicht um spezielle, auf die vertragliche Zweier-Beziehung zugeschnittene Verpflichtungen, die wegen ihres Rechtsgrundes nicht beliebig ausgedehnt werden dürfen.

Der Rechtsgrund für die AMG-Haftung ist das Inverkehrbringen eines unvertretbar schädlichen („fehlerhaften") Arzneimittels. Deshalb muß jeder, der unmittelbar oder mittelbar durch das Arzneimittel verletzt wird, in den Schutzbereich der Haftung einbezogen werden.

Eine Beschränkung des personalen Schutzbereichs ist daher weder systematisch noch teleologisch zu rechtfertigen. Es ist auch nicht zu befürchten, daß eine fehlende Begrenzung des Kreises der sekundär Ersatzberechtigten zu einer Ausuferung der Haftung insgesamt führen könnte. Denn beweispflichtig für die primäre und anschließende sekundäre Verletzung ist der Geschädigte.

Es kann der Rechtsprechung überlassen werden, in welchen Fällen sie Beweiserleichterungen z. B. durch Anscheinsbeweise gewährt und in welchen nicht.

Gerade der Hamburg-Eppendorf-Fall (BGHZ 114, 284 ff.) zeigt, daß die Gerichte in der Lage sind, mit den individuell gelagerten Sachverhalten auch individuell differenzierend umzugehen.

Auch deshalb wäre der generelle Ausschluß eines bestimmten Personenkreises von der AMG-Haftung unangemessen.

Deshalb sollte in § 84 Satz 1 AMG klargestellt werden, daß auch die sekundär infizierten Personen bzw. die sekundär durch Arzneimittel Verletzten in den personalen Schutzbereich einbezogen sind.

Vorschlag

Die Klarstellung sollte durch Einfügung der Worte „unmittelbar oder mittelbar" vor „verletzt, so ist der pharmazeutische Unternehmer ..." in § 84 Satz 1 AMG erfolgen.

3.1.2.2.2.2 Erleichterungen des Kausalitätsnachweises für den Geschädigten

Die in § 84 AMG festgelegte Haftung für Arzneimittelschäden ist weder eine reine Gefährdungshaftung — sie knüpft nicht nur an das berechtigte Inverkehrbringen eines gefährlichen Produkts an — noch eine rein objektive Unrechtshaftung, sondern eine objektive Fehlerhaftung, wobei die Fehlerhaftigkeit entweder in der unvertretbaren Schädlichkeit (§ 84 Satz 2 Nr. 1 AMG) oder in der fehlerhaften Information (§ 84 Satz 2 Nr. 2 AMG) besteht.

Das fehlerhafte Arzneimittel muß ursächlich für die Rechtsgutsverletzung geworden sein. Der Gesetzgeber hat die Darlegungs- und Beweislast für sämtliche Anspruchsvoraussetzungen dem Geschädigten auferlegt. Die Rechtsprechung hat im Bereich der Produzentenhaftung und der Arzthaftung dem Geschädigten unter bestimmten Umständen Beweiserleichterungen zugestanden und damit die verschuldensabhängige Haftung teilweise zu einem schärferen Haftungsgrund gemacht, als es die Gefährdungshaftung oder eine objektive Fehlerhaftung auf der Ebene des Haftungsgrundes zu sein scheint.

Hier gilt es, die Konsequenzen aus einer solchen Entwicklung und aus der offenbaren Fehleinschätzung des Gesetzgebers, es handele sich bei § 84 AMG um eine Gefährdungshaftung, zu ziehen. Außerdem gilt es, der Erkenntnis der praktischen Probleme eines Arzneimittelgeschädigten bei der Durchsetzung möglicher Ansprüche Rechnung zu tragen und auf der Ebene der Beweisbelastung Konsequenzen zugunsten der Patienten zu ziehen.

§ 84 Satz 2 Nr. 1 AMG

Fehlerhaft ist ein Arzneimittel im Sinne von § 84 Satz 2 Nr. 1 AMG, wenn es „bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen und ihre Ursache im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung haben ..."

Mit dieser Definition des „Fehlers" wird die „generelle Eignung" des Arzneimittels zur Verursachung einer haftungsrelevanten Rechtsgutsverletzung festgelegt. Wenn ein solcher Fehler vorliegt und aufgrund dieses Fehlers des Arzneimittels eine konkrete Rechtsgutsverletzung eintritt, ist der Anspruch — bei Vorliegen der übrigen Voraussetzungen — gegeben. Insofern kann man eine generelle Eignung zur Verursachung und die konkrete Verursachung unterscheiden.

Die Sachverhaltserhebungen des Untersuchungsausschusses haben ergeben, daß Geschädigte sowohl mit dem Nachweis ersterer wie letzterer erhebliche Schwierigkeiten haben.

Sachlich begünstigt der AMG-Haftungstatbestand den Geschädigten durch eine Minderung der An-

spruchsvoraussetzungen gegenüber der Verschuldenshaftung; beweisrechtlich benachteiligt er den Geschädigten unvertretbar, wenn man den geringen Abstand zwischen der scheinbaren Gefährdungshaftung des AMG und der objektivierten Fehlerhaftung im Bereich der (deliktischen) Produzentenhaftung mit ihren erheblichen Beweiserleichterungen zugunsten des Geschädigten betrachtet.

Ob die „generelle Eignung" des Arzneimittels („unvertretbare Schädlichkeit") gegeben ist, ist eine Frage, die der pharmazeutische Unternehmer beantworten kann, nicht aber der Geschädigte. Der pharmazeutische Unternehmer organisiert diesen Risikobereich Arzneimittel durch Forschung, Entwicklung, Marketing und permanente Marktüberwachung, und er ist dafür arzneimittelsicherheitsrechtlich verantwortlich.

Hier muß die haftungsrechtliche Konsequenz aus dem sicherheitsrechtlichen Befund gezogen werden: Der pharmazeutische Unternehmer ist beweisrechtlich verantwortlich für den Nachweis, daß die Risiko-Nutzen-Abwägung seines Arzneimittels positiv ausfällt, also „vertretbar" ist. Gelingt ihm dieser Nachweis, fehlt es an der „generellen Eignung" des Arzneimittels, solcherart Schäden zu verursachen.

Auf eine Prüfung der konkreten Kausalität, daß dieses Arzneimittel den Schaden verursacht hätte, kommt es deshalb nicht mehr an!

Das erlaubt aber umgekehrt zugunsten des Geschädigten den vorläufigen Schluß, daß die konkrete Kausalität vermutlich vorliegt, wenn die generelle Eignung, solcherart Schäden zu verursachen, gegeben ist. Kann sich der pharmazeutische Unternehmer also nicht „entlasten", indem er das Fehlen der generellen Eignung beweist, wird auch die konkrete Verursachung vermutet. Auch diese Vermutung ist durch den pharmazeutischen Unternehmer widerleglich.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich folgende Konsequenzen:

— Die Darlegungs- und Beweislast für eine positive Risiko-Nutzen-Abwägung („vertretbar") trifft den pharmazeutischen Unternehmer. Dasselbe gilt für die Voraussetzung, daß die schädlichen Wirkungen ihre Ursache nicht im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung haben.

— Führt er diesen Beweis, daß das Arzneimittel generell nicht geeignet ist, solcherart Schäden zu verursachen, oder daß sie nicht aus der Entwicklung oder Herstellung herrühren, scheitert der Anspruch des Geschädigten.

— Gelingt es dem pharmazeutischen Unternehmer nicht, diesen Beweis zu führen, so wird die konkrete Verursachung der Rechtsgutsverletzung durch das Arzneimittel widerleglich vermutet.

— Der pharmazeutische Unternehmer kann dann nachweisen, daß sein Arzneimittel diesen Schaden nicht verursacht hat (sondern ein anderes Arzneimittel oder sein Arzneimittel nicht eingenommen wurde usw.).

§ 84 Satz 2 Nr. 2 AMG

Parallel müssen diese Überlegungen auch für § 84 Satz 2 Nr. 2 AMG gelten. Die ordnungsgemäße Information liegt allein im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers. Deshalb ist auch bei Instruktionsfehlern der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, sich zu entlasten, nicht aber der Geschädigte mit dem Beweis der fehlerhaften Information zu belasten. Konsequenterweise hat der pharmazeutische Unternehmer — wenn er sich auf einen solchen Einwand beruft — ebenfalls nachzuweisen, daß die Verletzung bei ordnungsgemäßer Information nicht eingetreten wäre.

Vorschlag

Regelungstechnisch sollten diese Vorschläge durch Einfügung eines Satzes 3 am Ende von § 84 AMG umgesetzt werden:

„Kann der pharmazeutische Unternehmer nicht nachweisen, daß

1. **die schädlichen Wirkungen des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbar sind oder ihre Ursache nicht im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung haben oder**

2. **die Arzneimittelinformation den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprach oder der Schaden auch bei ordnungsgemäßer Information eingetreten wäre,**

so wird vermutet, daß die Verletzung infolge der Anwendung des Arzneimittels eingetreten ist."

3.1.2.2.2.3 Umfang der Ersatzpflicht bei Tötung und Körperverletzung

§ 87 AMG

Das Schadensersatzrecht unterscheidet materielle und immaterielle Schäden. Es sieht beider Restitution vor, gewährt aber den Ersatz immaterieller Schäden in Geld nur, wenn dies gesetzlich vorgesehen ist. Dies ist gesetzlich nur dann vorgesehen, wenn es um die Verletzung hochwertiger Rechtsgüter wie Körper, Gesundheit, Persönlichkeit und Freiheit geht. Andere als materielle oder immaterielle Schäden kennt das Schadensersatzrecht nicht. Sie sollten auch nicht — mit welchen einsehbaren Begründungen auch immer — erfunden werden.

Daß diese Konsequenz, ein Schmerzensgeld vorzusehen, im AMG 1976, obwohl im Referentenentwurf 1974 vorgeschlagen, nicht gezogen worden ist, liegt zum einen an unter dem Druck heutiger Erkenntnisse nicht mehr nachvollziehbaren politischen Gründen, zum anderen an der verfehlten Vorstellung des Gesetzgebers, er habe eine Gefährdungshaftung eingeführt und bei Gefährdungshaftungstatbeständen sei der Ersatz von Schmerzensgeld systematisch und rechtspolitisch unangemessen.

Der Blick in andere Rechtsgebiete und Rechtsordnungen zeigt, daß letzteres unzutreffend ist, daß durchaus Gefährdungshaftungstatbestände mit Schmerzensgeldsanktionen verbunden sind, daß es sich weniger um eine Frage der „richtigen" Systematik als der praktischen rechtspolitischen Zwecksetzung handelt. Ohne Zweifel ist darüber hinaus, daß objektive Fehlerhaftungen mit Schmerzensgeldsanktionen verbunden sind oder werden können.

Das AMG-Haftungsrecht sollte um ein Schmerzensgeld erweitert werden. Ohne den Ersatz immaterieller Schäden in Geld entspricht das AMG-Haftungsrecht weder dem Gebot staatlicher Schutzpflicht zugunsten der geschädigten Patienten noch dem Sozialstaatsgebot noch den praktischen Besonderheiten des Produkts Arzneimittel und den ihm innewohnenden spezifischen Risikopotentialen.

Das Arzneimittel enthält bei seinem erstmaligen Marktzutritt regelmäßig ein soziales Gesundheitsrisiko, das im Rahmen der Zulassung aufgrund begrenzter Prüfungsmöglichkeiten nicht ausreichend abschätzbar ist. Dieses Risiko wird wegen des mit ihm verbundenen wahrscheinlichen Nutzens auf die Patienten und die Gesellschaft verlagert.

Das mit dem Arzneimittel verbundene Gesundheitsrisiko ist sowohl ein materielles wie ein immaterielles. In vielen Fällen hat sich gezeigt, daß die immateriellen Schäden den materiellen gleichgewichtig sind oder sie sogar überwiegen.

Das Maß der immateriellen Belastungen der durch Blutprodukte AIDS-Infizierten ist den Mitgliedern des Untersuchungsausschusses eindrücklich vor Augen geführt worden. Die Schäden der Patienten, seien sie materiell oder immateriell, sind in der Lebenswelt unteilbar und sollten auch in der Rechtswelt nicht geteilt werden. Sie sind als Schaden die einheitliche Folge des Produkts Arzneimittel mit seinen Risiken.

Daß ein immaterieller Schadensersatz in Geld nur bei „nicht unerheblichen" Verletzungen geschuldet wird, ergibt sich bereits aus § 84 Satz 1 AMG. Eine darüber hinausgehende Begrenzung der Ersatzpflicht auf „schwere" Verletzungen erscheint weder geboten noch erforderlich. Der Rechtsprechung ist aufgegeben, notwendige Differenzierungen vorzunehmen.

Gerade wegen der Besonderheiten des Produkts Arzneimittel und der typischen Gefährdung hochwertiger Rechtsgüter durch das Arzneimittel wirkt die Einführung eines Schmerzensgeldanspruchs im AMG-Haftungsrecht auch nicht ungewollt präjudiziell für andere Gefährdungshaftungsregelungen.

Es handelt sich bei der AMG-Haftung nicht um eine Gefährdungshaftung, sondern um eine objektive Fehlerhaftung.

Selbst wenn es sich um eine Gefährdungshaftung handelte, wäre der Gesetzgeber nicht gehalten, unterschiedliche Sachverhalte gleich zu behandeln, sondern er könnte je nach Gegenstand und Sachspezifik der Gefährdungshaftungsregelung zwischen den möglichen Ersatzumfängen differenzieren.

Vorschlag

Regelungstechnisch sollte dieser Vorschlag durch Einfügung eines Satzes 2 am Ende von § 87 AMG umgesetzt werden:

„Der Verletzte kann auch wegen des Schadens, der nicht Vermögensschaden ist, eine billige Entschädigung in Geld verlangen."

3.1.2.2.2.4 § 88 AMG Höchstbeträge

Durch die Erhöhung der Höchstbeträge in § 88 Satz 1 Nr. 1 AMG in der 5. AMG-Novelle und die vorgeschlagene Einführung eines Schmerzensgeldersatzes in § 87 AMG erscheinen die Höchstbeträge bei Serienschäden in § 88 Satz 1 Nr. 2 AMG nicht mehr angemessen. Jedenfalls besteht die Gefahr ihrer Unangemessenheit.

Ebenso wäre zu überprüfen, ob durch die Einführung des Schmerzensgeldes nicht auch § 88 Satz 1 Nr. 1 AMG erneut heraufzusetzen wäre.

Insofern bedarf es einer Überprüfung der Folgen der Neuregelung auf bestehende Normen.

3.2 Schlußfolgerungen und Empfehlungen zum Auftrag Nr. 2 des erweiterten Untersuchungsauftrages

3.2.1 Grundlagen

Bei der Aufarbeitung der HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte hat der Untersuchungsausschuß Fehlverhalten bei allen Beteiligten festgestellt. Pharmazeutische Unternehmer, Ärzte, Blutspendedienste und Krankenhäuser einschließlich ihrer Träger sowie das BGA und mit diesem die Bundesrepublik Deutschland tragen Mitverantwortung an der HIV-Infektion von fast allen PPSB-Empfängern und vieler Hämophiler und Empfänger von sonstigen Blutprodukten.

Ein Fehlverhalten der alten Bundesländer als Träger von Behandlungszentren bzw. Blutspendeeinrich-

tungen konnte der Untersuchungsausschuß zwar auch feststellen; er war jedoch aus verfassungsrechtlichen Gründen gehindert, eingehendere Untersuchungen zur Verantwortung der Länder, insbesondere auch im Hinblick auf ihre vollzugsrechtlichen Zuständigkeiten vorzunehmen.

Die Untersuchungen des Untersuchungsausschusses haben gezeigt, daß die Rechtstellung von HIV-Infizierten oder an AIDS erkrankten Empfängern von Blut oder Blutprodukten höchst unbefriedigend ist. Daher empfiehlt der Untersuchungsausschuß eine sozialstaatlich (Art. 20 Abs. 1 GG) intendierte Lösung dieses Gesamtkomplexes.

Nach den Erkenntnissen des Untersuchungsausschusses treten HIV-Infektionen nicht — wie anfangs vielfach dargestellt — nur bei bestimmten Risikogruppen, wie homosexuellen Männern, Drogenabhängigen, Prostituierten sowie deren Kontaktpersonen auf, sondern seit Anfang 1982 sind die ersten HIV-Infektionen auch bei Hämophilen bekanntgeworden. Seit Mitte 1982 besteht kein Zweifel mehr, daß HIV-Infektionen auch bei Personen aufgetreten sind, die anläßlich operativer Eingriffe Bluttransfusionen oder Blutgerinnungspräparate erhalten haben.

Für die HIV-Opfer von Blut und Blutprodukten und ihre Angehörigen, deren Gesundheit und Vermögen beeinträchtigt worden sind und die Anspruch auf einen gerechten finanziellen Ausgleich haben, besteht das Hauptproblem zunächst darin, in der Masse der Beteiligten den richtigen Anspruchsgegner ausfindig zu machen. Aber auch die gesetzlichen Bestimmungen und die Rechtsgrundsätze, nach denen Schadensersatzansprüche unter den Beteiligten und ihren Versicherern abgewickelt werden, bieten für das rechtliche Vorgehen höchst ungünstige Voraussetzungen für die Betroffenen.

Nach geltendem Schadensersatzrecht kann nur derjenige gegen einen anderen Ersatzansprüche erheben und durchsetzen, der die haftungsbegründenden Tatsachen dartun — und soweit sie bestritten werden, auch beweisen — kann.

Bei den Ansprüchen nach den §§ 823ff. BGB muß darüber hinaus auch das Verschulden dargetan und bewiesen werden.

Aufgrund dieser Widrigkeiten und Hindernisse, die der Feststellung der Tatsachen und der Rekonstruktion des Schädigungshergangs entgegenstehen, ist der Beweis der anspruchsbegründenden Kausalität und des Verschuldens für den Geschädigten ein großes, nicht selten unlösbares Problem. Auch wenn wiederholt die falsche juristische Auffassung verbreitet wurde, daß der Geschädigte den genauen Nachweis des konkreten Verursachers führen muß (vgl. §§ 93 AMG, 830 BGB), war diese Kausalität, d. h. die HIV- bzw. Hepatitis C-Infizierung infolge der Anwendung von Blut und Blutprodukten, etwa bei einem Drittel geklärt. Bei zwei Dritteln der Opfer war der Bezug von mehreren oder die Versorgung durch mehrere Präparate erfolgt, und bei einem Drittel war eine klare Zuordnung möglich. Angesichts der persönlichen, insbesondere auch der gesundheitlichen Situation der durch Blut und Blutprodukte HIV-Opfer bzw. Hepatitis C-Infizierten und ihrer Angehörigen, war es aber aufgrund der geringen Lebenserwartung und der möglichen Prozeßdauer für die Infizierten zumeist nicht möglich, den Rechtsweg zu beschreiten. Da aber auch das Prozeßrisiko den HIV-Opfern von Blut und Blutprodukten und ihren Angehörigen auferlegt wird, ist nicht zu verhindern, daß in bestimmten Fällen diese leer ausgehen und deshalb erhebliche soziale Härten entstehen. Insoweit erscheint es dem Untersuchungsausschuß als nicht angemessen, die Infizierten erneut auf den Rechtsweg zu verweisen. Dies trüge auch dem Sozialstaatsprinzip (Art. 20 Abs. 1 GG) sowie der Menschenwürde der Betroffenen (Art. 1 Abs. 1 GG) nicht angemessen Rechnung.

Zur Abdeckung von materiellen Schäden (z. B. Verdienstausfall, Versorgung Hinterbliebener) haben die Haftpflichtversicherer bis Ende 1993 auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes Entschädigungsleistungen in einer Größenordnung von 120 Mio. DM für durch Blutplasmaprodukte HIV-infizierte Hämophile zur Verfügung gestellt. Die Beträge, die die Versicherer nach ihrem Bekunden „unter Zurückstellung erheblicher rechtlicher Bedenken und als Vorleistung für erst später eintretende finanzielle Einbußen" in Form außergerichtlicher Abfindungsvergleiche gezahlt haben, liegen im Median bei ca. 65 000 DM.

Immaterielle Schadensersatzansprüche, also Schmerzensgeldforderungen, wurden von den Versicherern abgelehnt, da nach ihrer Rechtsmeinung entsprechend dem damaligen Stand der Sachverhaltsermittlungen eine Entschädigung auf der Grundlage einer hierfür erforderlichen Verschuldenshaftung nach BGB nicht zu begründen war, im übrigen bei einer Vielzahl von Geschädigten Kausalitätsnachweisprobleme hinsichtlich der Identifikation des schädigenden Mittels und des Infektionszeitpunkts bestanden.

Darüber hinaus wurde vom Bundesminister für Gesundheit mit hierfür bereitgestellten Mitteln aus dem Bundeshaushalt sowie teilweise mit Beiträgen Dritter (z. B. Bundesländer, Firmen der pharmazeutischen Industrie) der Hilfsfonds „Humanitäre Soforthilfe" gebildet. Aus diesem Hilfsfonds können Personen, die durch Blut und Blutprodukte HIV-infiziert wurden oder nachfolgend an AIDS erkrankten, in den Jahren 1994 bis 1996 monatlich 1 000 DM bzw. 2 000 DM erhalten, sofern bestimmte Voraussetzungen erfüllt werden. Dieses Programm, für das der Bund in den betreffenden Jahren jeweils 20 Mio. DM veranschlagt hat, soll einen Beitrag zum Ausgleich von immateriellen Beeinträchtigungen leisten. Als „Soforthilfeprogramm" kann das Programm jedoch weder alle durch Blut und Blutprodukte HIV-Infizierten erfassen, noch ist es finanziell ausreichend ausgestattet, um Schmerzensgeldansprüche zu befriedigen.

Nach eingehender Beweisaufnahme ist der Untersuchungsausschuß zu der Auffassung gelangt, daß für einen Großteil der HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte ein schuldhaftes Verhalten der Beteiligten ursächlich war. Diesen Infizierten steht somit ein Schmerzensgeldanspruch zu. Allerdings ist in bezug auf die verschiedenen betroffenen Gruppen (hämophile und nicht hämophile Patienten, Empfänger

von Faktor VIII-Konzentraten und Empfänger von Blut und sonstigen Blutprodukten) und auch innerhalb dieser Gruppen die Frage des Verschuldens differenziert zu beantworten:

Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes kam es hinsichtlich der einzelnen zu beurteilenden Blutprodukte aufgrund des sich schnell ändernden wissenschaftlichen Standes zu unterschiedlichen Möglichkeiten der Erkennbarkeit und Vermeidbarkeit der Infektionsgefährdung. Bei einem Teil der Betroffenen ist auch davon auszugehen, daß kein rechtlich relevantes Verschulden der Beteiligten einen Anspruch begründen kann.

— Beispielsweise ist bekannt, daß bereits zu Beginn des Untersuchungszeitraums, also dem 1. Oktober 1980, inaktiviertes PPSB zur Verfügung stand, das zu dem damaligen Zeitpunkt als hepatitissicher galt, und deshalb allein schon wegen der Gefahr einer tödlich endenden Posttransfusionshepatitis hätte angewendet werden müssen. Bei sorgsamer Risiko-Nutzen-Abwägung hätte demzufolge im gesamten Untersuchungszeitraum kein nicht inaktiviertes PPSB zur Anwendung gelangen dürfen. Da die angewandte Inaktivierungsmethode (UV-Beta-Propiolacton-Behandlung) auch gegenüber HIV wirksam war, hätten damit auch fast alle HIV-Infektionen durch PPSB vermieden werden können.

— Anders ist das Verschulden bei Infektionen durch die übrigen Blutprodukte, insbesondere Faktor VIII, zu beurteilen. So standen zu Beginn des Untersuchungszeitraumes noch keine ausreichenden bzw. ausreichend erprobten Herstellungsverfahren zur Verfügung, um die Virussicherheit von Faktor VIII-Konzentraten zu verbessern. HIV- und Hepatitis C-Antikörper-Test standen noch nicht zur Verfügung. Der Untersuchungsausschuß ist der Auffassung, daß Anfang 1983 hinreichende Erfahrungen mit dem virusinaktivierten Behring-Konzentrat (Erfahrungsbericht der Behringwerke an das BGA nach zwei Jahren) sowie ausreichende Erkenntnisse hinsichtlich Ursache und Übertragbarkeit von „AIDS" durch Blutprodukte vorlagen, um nach Ablauf einer Übergangszeit nur noch virusinaktivierte Faktorkonzentrate, insbesondere Faktor VIII, anzuwenden. Da aber davon auszugehen ist, daß zu diesem Zeitpunkt bereits die Hälfte der HIV-infizierten Hämophilie A-Patienten infiziert war, dürfte gegenüber diesem Personenkreis kein Verschulden der Beteiligten, zumindest nicht des BGA, vorliegen mit der Konsequenz, daß diesen Betroffenen kein Schmerzensgeldanspruch zusteht. Der Untersuchungsausschuß hält es aber aus sozialstaatlichen Gründen nicht für angemessen, diesen Personenkreis als Konsequenz von jeglichem Ausgleich der immateriellen Schäden auszuschließen.

Auch bei Prüfung der Prozeßaussichten von Patienten, die zu einem Zeitpunkt infiziert wurden, zu dem diese Infektion durch sorgsames Verhalten der Beteiligten hätte vermieden werden können, mußte der Untersuchungsausschuß feststellen, daß der gerichtlichen Durchsetzung dieser Ansprüche in verschiedenen Richtungen Schwierigkeiten im Wege stehen, deren Ausräumung den Betroffenen im Einzelfall bei Berücksichtigung des Zeitablaufs und der weitgehenden objektiven Unmöglichkeit, den genauen Infektionszeitpunkt festzustellen, grundsätzlich nicht mehr zugemutet werden kann (vgl. oben 2.6 und 2.7.2). Der Untersuchungsausschuß spricht sich daher für eine sozialstaatliche Entschädigungslösung für alle Betroffenen aus:

— Entschädigungen sollen für die Fälle gewährt werden, in denen die Kausalität zwischen der Transfusion von Blut und Blutprodukten und einer nachfolgenden HIV-Infektion nach den vom BGH für das Transfusionsschadensrecht aufgestellten Beweisregeln (vgl. BGH-Urteil vom 30. April 1991, JZ 1991, 785, 788) dargetan werden kann. Insoweit sollen hier Fälle erfaßt werden, in denen die Transfusion von Blut und die Verabreichung von Blutprodukten nach überwiegender Wahrscheinlichkeit zur HIV-Infektion geführt hat. Entbehrlich ist der Nachweis, welches Präparat welchen Herstellers die Infektion verursacht hat (Fehleridentifikationsnachweis).

— Bei mittelbarer HIV-Infektion eines Ehepartners/Lebenspartners/Kindes durch Blut und Blutprodukte soll diesen ein eigenständiger Rechtsanspruch, wie dem unmittelbar Verletzten, zustehen. So sollen z. B. die durch ihren Ehemann unwissentlich infizierte Ehefrau bzw. das infizierte Kind direkte Leistungen beanspruchen können.

— Die Entschädigung soll für alle HIV-Opfer von Blut und Blutprodukten offenstehen, die vor dem Zeitpunkt infiziert wurden, zu dem die von der Bundesregierung und dem Deutschen Bundestag in der 12. Wahlperiode ergriffenen Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten umgesetzt worden sind.

— Materielle Entschädigungsleistungen sollen nach dem Tode des HIV-Infizierten auch den Personen zugute kommen, denen gegenüber der Verstorbene kraft Gesetzes unterhaltspflichtig war oder werden konnte (analog § 844 Abs. 2 BGB).

3.2.2 Art der Entschädigungslösung

Der Untersuchungsausschuß fordert, daß die Bundesregierung folgende Alternativen zur Umsetzung einer Hilfe für die Betroffenen prüft und eine der aufgezeigten Alternativen umsetzt. Hierbei sind alle rechtlichen und gesetzgeberischen Möglichkeiten auszuschöpfen, neben dem Bund auch andere Mitverursacher einzubeziehen. Dabei sollte auch der Gesichtspunkt eine Rolle spielen, welche der Überlegungen im Interesse der Betroffenen schnellstmögliche Hilfe verspricht.

— **1. Alternative** — „Fondslösung"

Es wird eine gesetzliche Regelung nach dem Vorbild der Versorgung der Contergan-Opfer, also ähnlich dem Gesetz über die Stiftung „Hilfswerk für behinderte Kinder" getroffen. Bei dieser Lö-

sung sollten Pharmaindustrie, Bund, Länder und Ärzte durch freiwillige Beiträge eine angemessene Ausgleichsleistung ermöglichen.
Insoweit wiederholt der Untersuchungsausschuß seinen Vorschlag aus dem Zwischenbericht, den er nach wie vor für die vorzugswürdigste Lösung hält.

— 2. Alternative

Sollten die Beteiligten trotz der neuen Feststellungen des Untersuchungsausschusses auf ihrer bisherigen ablehnenden Haltung zur Beteiligung an einem Fonds beharren, ist die Durchsetzung einer gesetzlichen Beteiligungspflicht zu prüfen.

Es wird eine öffentlich-rechtliche Fondslösung (analog § 12 PflVG) in der Organisationsform einer öffentlich-rechtlichen Körperschaft verwirklicht.

Als kausale Beteiligungsquoten kommen in Frage

a) pharmazeutische Hersteller einschließlich Blutspendeorganisationen sowie ihre Versicherungsunternehmen mit 60 v. H.

b) Länder mit 15 v. H.

c) Bund mit 20 v. H.

d) Ärzte mit 5 v. H.

Die Leistungen aus dem Fonds sollen sowohl dem immateriellen Schadensausgleich (Schmerzensgeld, § 847 BGB) als auch dem materiellen Schadensausgleich dienen.

— 3. Alternative

Der Bund richtet einen Titel im Haushalt ein und leistet einen angemessenen Entschädigungsbetrag an alle Betroffenen. Dies kann kein voller Ausgleich sein, da der Bund dann auch in Fällen leisten würde, in denen eine Einstandspflicht nicht besteht. Die Betroffenen treten ihre Ansprüche, die sie gegen andere Mitverursacher (Pharmaindustrie, Ärzte, Länder) haben, in Höhe der aus dem Titel gezahlten Leistungen an den Bund ab mit der Folge, daß dieser sie gerichtlich geltend machen kann. Sofern die Leistung nicht die volle Höhe einer als angemessen zu erachtenden Schmerzensgeldleistung erreicht, kann ihre Inanspruchnahme die Geltendmachung weitergehender Haftungsansprüche nicht ausschließen.

Entsprechende Leistungen, die die Betroffenen infolge ihrer Infizierung noch erhalten werden oder bereits erhalten haben, sind zu berücksichtigen. Dies gilt auch für Leistungen aus dem bestehenden Soforthilfefonds.

Bis zum Inkrafttreten der endgültigen Entschädigungslösung soll der bestehende Soforthilfefonds des Bundesministers für Gesundheit für den gesamten, unter 3.2.1 beschriebenen Personenkreis eröffnet werden.

4. Dokumente, Übersichten, Anlagen

4.1 Dokumente

Dok 1	Stellungnahme des Sachverständigen Dr. Donald P. Francis, USA
Dok 2	Stellungnahme des Sachverständigen Prof. Dr. Abraham Karpas, Großbritannien
Dok 3	Stellungnahme der Sachverständigen Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann, Deutschland
Dok 4	Cutter-Vermerk vom 13. Dezember 1982
Dok 5	Cutter-Vermerk vom 20. April 1983
Dok 6	Schreiben der CDC an Cutter Laboratories vom 9. Juli 1982
Dok 7	„Talk paper" der FDA vom 23. Juli 1982 mit dem Hinweis, daß in Faktorkonzentraten ein unbekannter Infektionserreger vorhanden und an der Schwächung des Immunsystems beteiligt sein könnte
Dok 8	Kurzbericht über die offene Sitzung des PHS-Ausschusses für opportunistische Infektionen bei Hämophilie-Patienten vom 27. Juli 1982
Dok 9	Kurzbericht des Gesundheitsministeriums (CDC) über die Sitzung der Arbeitsgruppe zur Ermittlung von Möglichkeiten zur Verhütung des erworbenen Immunschwächesyndroms vom 4. Januar 1983
Dok 10	Teilnehmerliste des Strategietreffens der National Hemophilia Foundation (NHF) mit Vertretern der Industrie vom 14. Januar 1983
Dok 11	Empfehlungen der NHF zur AIDS-Prävention bei Hämophilie-Patienten vom 14. Januar 1983
Dok 12	Memorandum von Dr. Francis (CDC) vom 6. Januar 1983
Dok 13	Cutter-Vermerk vom 6. Januar 1983 zum Atlanta-Meeting vom 4. Januar 1983
Dok 14	Cutter-Vermerk vom 17. Januar 1983 zum New York-Meeting vom 14. Januar 1983
Dok 15	Artikel aus „Science" vom 21. Januar 1983: „Gesundheitsbeamte suchen nach Wegen, um AIDS aufzuhalten"
Dok 16	Schreiben des Amerikanischen Roten Kreuzes vom 29. Dezember 1982 zur Ernsthaftigkeit der Risikolage
Dok 17	Arztinformation zu Koate, dem von Cutter vertriebenen Faktor VIII-Präparat, vom März 1983
Dok 18	Schreiben des Vorsitzenden des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der NHF, Dr. Hoyer, an Dr. Koplan (CDC) vom 6. Januar 1983
Dok 19	Empfehlungen der American Blood Resources Association (ABRA) zu AIDS und der Abweisung von Plasmaspendern vom 28. Januar 1983
Dok 20	Empfehlungen vorübergehender Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung des erworbenen Immunschwächesyndroms durch das Gesundheitsministerium der USA vom 4. März 1983
Dok 21	Empfehlungen vorübergehender Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung des erworbenen Immunschwächesyndroms durch das Gesundheitsministerium der USA vom 25. März 1983
Dok 22	Schreiben Cutter an Dr. Janco, Vanderbuilt University Hospital, vom 16. Februar 1983

Dok 23	Sitzungsprotokoll Cutter vom 29. März 1983 bezüglich Durchführung einer Reihe von Szenarien im Hinblick auf die Entwicklung von AIDS durch eine Projektgruppe
Dok 24	Dokumentation über einen Workshop der AIDS-Szenario-Projektgruppe bei Cutter am 8. August 1983
Dok 25	Schreiben Cutter an Dr. Strano vom 23. August 1983
Dok 26	Schriftwechsel zwischen Cutter und Dr. Manning vom 7. September bzw. vom 16. September 1983
Dok 27	Arztinformation zu Koate®, dem von Cutter vertriebenen Faktor VIII-Präparat, vom Juli 1983
Dok 28	Cutter-Vermerk vom 29. September 1983 zum AIDS-Seminar des Pacific Center-AIDS Program und der AIDS/KS Foundation vom 22. September 1983 in Oakland
Dok 29	Cutter-Vermerk vom 27. Oktober 1983 zur Tagung der NHF am 20.-22. Oktober 1983 in Memphis, Tennessee
Dok 30	Cutter-Vermerk zu einem Telefonat vom 31. Oktober 1983 mit Dr. Levy, University of California, San Francisco
Dok 31	Kurzbericht Cutter über Treffen mit Dr. Levy am 12. Juni 1984
Dok 32	Telex von B. Dyos, England, an Cutter vom 2. Februar 1983
Dok 33	Schreiben Cutter an Herrn Froitzheim, TROPON-Werke, vom 3. März 1983
Dok 34	Cutter-Vermerk vom 13. Juni 1983 über FDA-Sitzung zur Rückrufempfehlung am 9. Juni 1983
Dok 35	Vermerk Cutter vom 21. Juli 1983 über Gespräch mit Dr. Allain, Frankreich, auf dem WFH-Kongreß am 29. Juni 1983
Dok 36	Schreiben Dr. Gallo an Prof. Deinhardt vom 27. September 1983
Dok 37	Schreiben von Dr. Rodell, Firma Armour, an seine Kollegen der Arbeitsgruppe Hepatitis-B-Core-Antikörper-Test vom 19. März 1984
Dok 38	Auszug aus dem Bericht des Unterausschusses für Überwachung und Ermittlungen vom 27. Juli 1993
Dok 39	Pressemitteilung des Amerikanischen Roten Kreuzes vom 10. Dezember 1982
Dok 40	Cutter-Vermerk vom 21. Dezember 1982
Dok 41	Cutter-Vermerk vom 28. Dezember 1982
Dok 42	Cutter-Information an alle Leiter von Plasmazentren vom 8. Februar 1983
Dok 43	Ankündigung eines Plasmaspender-Screening-Programms durch die Firma Cutter am 23. Februar 1983
Dok 44	Newsletter des Council of Community Blood Centers vom 9. September 1983
Dok 45	Entwurf eines Positionspapiers über die Verwendung von Anti-Core-Tests, von einem Mitarbeiter der Fa. Hyland-Travenol am 4. April 1983 an einen Mitarbeiter der Fa. Cutter gesandt
Dok 46	Cutter-Schreiben an Plasmalieferanten vom 27. Juli 1983
Dok 47	Artikel im „San Francisco Chronicle" vom 4. Februar 1983 zur Forderung der Ärzte der University of California, San Francisco, den neuen Kern-Antikörper-Test einzuführen
Dok 48	Cutter-Vermerk vom 14. März 1983
Dok 49	Vermerk eines Mitarbeiters der Fa. Alpha vom 20. Dezember 1982
Dok 50	Begründung einer Untersuchung von Blutspendern auf Anti-Core-Antikörper von Dr. W. Burns vom 16. Januar 1984
Dok 51	Cutter-Vermerk vom 13. März 1984

Dok 52	Schreiben des Amerikanischen Roten Kreuzes, Region Mittelkalifornien, vom 29. März 1984
Dok 53	Anweisung der Fa. Cutter an die ihr angeschlossenen Plasmazentren vom 16. März 1984
Dok 54	Anweisung der Fa. Cutter an die ihr angeschlossenen Plasmazentren vom 30. Oktober 1984
Dok 55	Schreiben des US-Gesundheitsministeriums an die Fa. Cutter vom 7. Juli 1982
Dok 56	Cutter-Vermerk vom 10. Februar 1983
Dok 57	Cutter-Vermerk vom 7. Januar 1983
Dok 58	Cutter-Vermerk vom 4. Januar 1983
Dok 59	Cutter-Vermerk vom 12. Januar 1983 bezüglich des Treffens der AHF Task Force
Dok 60	Cutter-Vermerk vom 12. Januar 1983 bezüglich Ergebnisse der Schimpansentests
Dok 61	Cutter-Vermerk vom 26. Januar 1983
Dok 62	Schreiben des US-Gesundheitsministeriums an Dr. Rodell, Fa. Hyland-Travenol, vom 21. März 1983
Dok 63	US-Gesundheitsministerium: „Tatsachen über AIDS", Juli 1983
Dok 64	Cutter-Vermerk vom 23. August 1983
Dok 65	Cutter-Schreiben vom 21. November 1983 an Frau Dr. Esber vom Office of Biological Research and Review
Dok 66	Ausschnitt aus dem Kurzprotokoll des Beirates für Blutprodukte vom 19. Juli 1983
Dok 67	Cutter-Vermerk vom 25. Juli 1983
Dok 68	Schreiben des Stellvertretenden FDA-Direktors vom 23. August 1983 an den Stellvertretenden Gesundheitsminister
Dok 69	Schreiben an die in Hämophiliezentren tätigen Ärzte bezüglich der Rückrufaktionen des Amerikanischen Roten Kreuzes und der Fa. Hyland-Travenol vom 26. August 1983
Dok 70	Gesprächsnotiz vom 31. Oktober 1983 bezüglich des Rückrufs von 16 Chargen Faktor VIII und IX durch die Firma Cutter
Dok 71	Cutter-Vermerk vom 28. März 1984
Dok 72	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie vom 14. November 1983
Dok 73	Bescheid des BGA zur Abwehr von Arzneimittelrisiken — Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel vom 8. Juni 1984
Dok 74	Widerspruchsbescheid des BGA zur Abwehr von Arzneimittelrisiken — Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel vom 12. Dezember 1984
Dok 75	Bescheid des BGA zur Abwehr von Arzneimittelrisiken — Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel vom 20. Februar 1985
Dok 76	Zusammenfassung und Bewertung der gutachterlichen Stellungnahme von Prof. Dr. P. S. Schönhöfer vom 4. Juli 1994
Dok 77	Muster eines Formulars, in dem der Spender bereits vor 1985 erklären mußte, nicht zu einer Risikogruppe zu gehören bzw. über die Verwendung seines Blutes für Patienten zu entscheiden hatte
Dok 78	Muster eines Formulars, mit dem der Spender die Kenntnisnahme des AIDS-Merkblattes bestätigen mußte

Dok 79 Einstellungsverfügung der Staatsanwaltschaft Berlin in dem Ermittlungsverfahren gegen den ehemaligen Präsidenten des BGA, Prof. Dr. Karl Überla, vom 29. Mai 1990 einschließlich des Vermerkes vom 17. Mai 1990 (auszugsweise)

Dok 80 Schriftwechsel zwischen Prof. Dr. Gert Frösner und Prof. Dr. Friedrich Deinhardt:

- Schreiben Prof. Frösner vom 18. 06. 1987
- Schreiben Prof. Frösner vom 27. 06. 1987
- Schreiben Prof. Deinhardt vom 17. 07. 1987
- Schreiben Prof. Frösner vom 05. 10. 1987

Dokument 1

Stellungnahme des Sachverständigen Dr. Donald P. Francis, USA

Antworten auf Fragen zu AIDS

1. Seit wann (ungefähr) und aufgrund welcher Erkenntnisse bestand der wissenschaftlich begründete Verdacht, daß

— *AIDS eine Infektionskrankheit ist?*

Seit dem Sommer 1982 war es sehr wahrscheinlich, daß AIDS durch einen Infektionserreger verursacht wird. Die Informationen aus deskriptiven epidemiologischen Studien brachten die Untersucher zu dieser Schlußfolgerung. Erste Berichte aus dem Jahre 1981 enthielten Beschreibungen der Krankheit bei homosexuellen und bisexuellen Männern (MMWR 1981; 30:250-2; MMWR 1981; 30:305-8). Bald danach wurde die gleiche Krankheit bei heterosexuellen i. v. Drogenbenutzern beschrieben (Massur et al., New Engl J Med 1981; 305:1431-8). Die Fallhäufung unter schwulen Männern (MMWR 1982; 31:305-7) ließ an eine sexuell übertragene Krankheit denken. Anschließende Fallkontrollstudien bei homosexuellen Männern belegten ein erhöhtes Krankheitsrisiko bei zunehmender Zahl von Sexualpartnern (Jaffe et al., Ann Int Med 1983; 99:145-9), was den Verdacht einer sexuell übertragenen Krankheit bestätigte. Im Juli 1982 wurden Fälle bei kurz zuvor aus Haiti eingewanderten Personen beschrieben. In demselben Monat wurde über Fälle bei Hämophilen berichtet, der zweiten Gruppe mit einer mit Blut — in diesem Fall therapeutisch eingesetztem/n Blut/Blutprodukten — zusammenhängenden Übertragung (MMWR 1982; 31:365-7, aktualisiert 1982; 31:644-52).

Ende 1982 wurde die Ähnlichkeit der epidemiologischen Grundmuster von AIDS und der Hepatitis B festgestellt (MMWR 1982; 31:577-80). Diese Ähnlichkeit verstärkte sich mit dem Auftreten von Fällen bei Neugeborenen AIDS-gefährdeter Mütter (MMWR 1982; 31:665-7) und weiblicher Sexualpartner von Männern mit AIDS (MMWR 1982; 31:697-8).

Im Dezember 1982 kamen weitere Belege für eine Übertragung nach dem Muster der Hepatitis B hinzu, als über den ersten Fall von bluttransfusionsbedingtem AIDS berichtet wurde, bei dem ein Mann einem Säugling Blut gespendet hatte und beide anschließend an AIDS erkrankt waren (MMWR 1982; 31:652-54). Dies wurde in einem Artikel im New England Journal of Medicine im Januar 1984 genauer beschrieben (Curran et al., NEJM 1984; 310:69—75).

— *der mutmaßliche Infektionserreger durch Blut und Blutprodukte übertragen werden kann?*

Schon im Sommer 1982 erschien es als sehr wahrscheinlich, daß AIDS durch einen mit dem Blut übertragbaren Infektionserreger verursacht wird. Zu diesem Zeitpunkt waren Fälle aus zwei Gruppen bekannt, bei denen das Risiko — im Gegensatz zu den früheren sexuell übertragbaren Fällen — in der Vermischung von Blut bestand, entweder in Verbindung mit i. v. Drogengebrauch (MMWR 1982 Jun 11; 31:294-301) oder mit der therapeutischen Verwendung von Faktor VIII-Konzentrat zur Behandlung der Hämophilie (MMWR 1982 Jul 16; 31:365-7).

Bis zum September 1982 kamen Besorgnisse wegen eines weiteren Plasmaderivats, der Hepatitis B-Vakzine, auf. In den Vereinigten Staaten trat eine behördenübergreifende (CDC, FDA, NIH) Sachverständigengruppe zusammen, um das Gefährdungspotential zu prüfen. Die Gruppe berichtete, daß „Die Epidemiologie von AIDS ... als mögliche Ursache des zugrundeliegenden Immundefekts einen nicht identifizierten und nicht charakterisierten im Blut enthaltenen Erreger vermuten [läßt]." (MMWR 1982 Sep 3; 31:465-67).

Bis zum November 1982 war die Besorgnis, AIDS könne durch einen im Blut enthaltenen übertragbaren Erreger verursacht werden, so gewachsen, daß Empfehlungen zum Schutz von Krankenhaus- und Laborpersonal ausgegeben wurden (MMWR 1982 Nov 5; 31:577-80). Diese Empfehlungen besagten, „vorsichtshalber [sollten] Krankenhausmitarbeiter bei der Versorgung von Patienten mit AIDS die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei Patienten mit einer Virushepatitis B-Infektion ergreifen, bei denen Blut und wahrscheinlich mit Blut kontaminierte Körperflüssigkeiten als infektiös betrachtet werden." Der Bericht dieser Gruppe umfaßte 10 Empfehlungen zum Schutz von Mitgliedern der Gesundheitsberufe vor einer „Infektion" durch Blut und 9 Empfehlungen zum Schutz von mit potentiell „infektiösem" Blut umgehendem Laborpersonal.

Ende 1982 lag das Gesamtbild eines im Blut enthaltenen Erregers vor, der das gleiche Übertragungsmuster wie das Hepatitis B-Virus aufwies. Es wurde über 4 weitere Fälle bei Hämophilen berichtet. Dabei waren diese 4 Fälle interessanterweise weit über das Gebiet der Vereinigten Staaten verteilt (Alabama, Pennsylvania, Ohio und Missouri), was einen deutlichen Unterschied zu der bei sexuell übertragenem AIDS beobachteten Verteilung darstellte und sich nur mit einem im gesamten Land vertriebenen Produkt wie Faktor VIII-Konzentrat erklären ließ (MMWR 1982 Dec 10; 31:644-52).

Dieses epidemiologische Puzzle konnte schließlich vervollständigt werden, als über den ersten bluttransfusionsbedingten AIDS-Fall aus San Francisco berichtet wurde (MMWR 1982 Dec 10; 31:652-54). Dieser Fall war insofern bedeutsam, als sowohl der Spender als auch der Empfänger AIDS bekommen hatten und die Inkubationszeit von der Blutspende bis

zum Ausbruch der AIDS-Erkrankung rund anderthalb Jahre betragen hatte. Außerdem war der Blutspender zum Zeitpunkt der Spende gesund gewesen.

— *die primäre Ursache ein Virus ist?*

Die epidemiologische Ähnlichkeit von AIDS und der Hepatitis B gab seit 1981 und 1982 den Anlaß für intensive Bemühungen um die Entdeckung der Infektionsursache. Mit dem Auftreten der Krankheit bei Hämophilen konzentrierte sich die Aufmerksamkeit verstärkt auf Viren, da zu der Verarbeitung von Faktor VIII-Konzentrat, durch das die Patienten infiziert wurden, ein Filterationsschritt gehörte, durch den alle Infektionserreger beseitigt wurden, die größer als Viren waren. Im Zuge der Eliminierung der meisten bekannten Viren als Ursache (Francis, D.P. in: **The AIDS Epidemic,** Hrsg. K.M. Cahill, St. Martin's Press, New York, 1983; Rogers et al., Ann Int Med 1983; 99]2]:151-8) wurden die unternommenen Anstrengungen auf neue Infektionserreger, insbesondere Retroviren, ausgedehnt.

2. Seit wann gehen Fachleute auf dem Gebiet der Epidemiologie, der Virologie, der Immunologie und der Mikrobiologie davon aus, daß es sich bei dem Infektionserreger aller Wahrscheinlichkeit nach um ein Virus handelt?

Die Beantwortung dieser Frage hängt davon ab, wie nahe die Epidemiologen, Virologen, Immunologen oder Mikrobiologen der AIDS-Epidemie kamen und ob sie sich mit den vorliegenden Daten vertraut gemacht hatten.

Ende 1982 gab es nach meiner Einschätzung an den CDC unter denjenigen, die mit AIDS vertraut waren, keinen, der darin nicht eine Infektionskrankheit sah. Viele andere außerhalb der CDC hatten den gleichen Eindruck. So stellte zum Beispiel Dr. David Sencer, der Health Commissioner von New York, am 4. Januar 1983 auf der Tagung über transfusionsbedingtes AIDS in Atlanta die Frage: „Zweifelt jemand daran, daß wir es hier mit einem Infektionserreger zu tun haben, der mit dem Blut und durch Sexualkontakte übertragen wird?" (JAMA 1983; 249:567-70). Soweit ich mich entsinne, wies niemand seine Vermutung zurück.

Aus der Übereinstimmung im Hinblick auf den wahrscheinlich infektiösen Charakter ergibt sich nicht notwendigerweise der Schluß, daß alle ein Virus als Infektionserreger annahmen. Obwohl eine Übertragung über Faktor VIII auf ein kleineres Agens als Bakterium und damit auf ein Virus schließen ließ, weiß ich nicht, wie vielen Nicht-Virologen dies wirklich bewußt war.

Die Hauptanstrengungen bei der Suche nach der AIDS-Ursache wurden jedoch seit Ende 1982 eindeutig in virologischen Laboratorien unternommen. Darum erscheint mir die Auffassung vertretbar, daß die Mehrzahl der eng mit der AIDS-Problematik befaßten Personen seit diesem Zeitpunkt ein Virus als wahrscheinliche Ursache erkannt hatten.

3. Seit wann war der Kenntnisstand über das Wesen des Virus so fortgeschritten, daß von einer speziellen Virusinaktivierung (insbesondere Pasteurisierung/Behring HS Faktor VIII) aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei HIV eine Wirksamkeit erwartet werden konnte?

Sobald man erkannt hatte, daß Faktor VIII einen übertragbaren AIDS-Erreger enthielt, forderte die US Food and Drug Administration (FDA) in aller Öffentlichkeit Produktionsprozesse unter Einschluß der Pasteurisierung (Juli 1982, Public Health Service Meeting, Washington, D.C.).

Meiner Meinung nach stellte sich die Frage hitzeempfindlicher Infektionserreger in Faktor VIII schon lange vor AIDS. Allein schon wegen der Hepatitis hätte systematisch pasteurisiert werden müssen.

Lange vor AIDS war das zur Behandlung der Hämophilie verwendete Faktor VIII-Konzentrat wegen seiner Fähigkeit zur Übertragung von im Blut enthaltenen Viren berüchtigt. Anfang der achtziger Jahre stellten FDA-Beamte fest: „Es ist davon auszugehen, daß alle Chargen mit Antihämophilie-Faktor (AHF) und Faktor IX-Komplex trotz des HBsAg-Screening des Spenderplasmas infektiöse Hepatitis B-Viren enthalten." (Grety, Smallwood, Tabor, in: **Viral Hepatitis,** Franklin Institute Press, 1982).

Diese Viren waren hitzeempfindlich. So war die Inaktivierung der Albuminfraktion des Blutes durch 10stündiges Erhitzen auf 60° C jahrzehntelang ein Standardverfahren gewesen und hatte sich als sehr sicher erwiesen. Die Wärmebehandlung von Faktor VIII wurde jedoch durch die eigene funktionelle Wärmeempfindlichkeit dieses Faktors erschwert. Soll die Funktion von Faktor VIII auch bei 60° C erhalten werden, muß er stabilisiert werden. Zur Stabilisierung von Faktor VIII bei Temperaturen, die eine Inaktivierung von Hepatitis- und AIDS-Viren bewirken, standen mehrere vor 1981 entwickelte Methoden zur Verfügung.

Die Behringwerke stellten schon eine ganze Zeit vor der AIDS-Epidemie wärmebehandelten Faktor VIII her. Mit diesem Verfahren wurde auch das HIV erfolgreich inaktiviert (Schimpf et al., NEJM 1989; 321;148—51). Das Verfahren der Behringwerke oder später auch die Methoden von Herstellern aus den USA ermöglichte(n) zwar eine erfolgreiche Inaktivierung von HI- und Hepatitis-Viren, führte(n) aber gleichzeitig zu einem Rückgang der Faktor VIII-Ausbeute aus dem Plasma um 10—15 % (s. o. und Cutter, 29. Mai 1981, Kurzmitteilung von M.M. Sternberg). Darüber hinaus befürchteten die Hersteller neben dem Rückgang der Ausbeute (und entsprechend höheren Kosten) eine Induktion von Anti-Faktor-VIII-Antikörpern.

Die AIDS-Epidemie ließ das Interesse amerikanischer Hersteller an der Entwicklung eines hitzeinaktivierten Produkts wieder erwachen, doch kam thermisch inaktivierter Faktor VIII wegen des späten Starts erst im Frühjahr 1984 auf den Markt. Nach der generellen Einführung der Wärmebehandlung gingen die HIV-Infektionen deutlich zurück oder blie-

ben ganz aus (Rouzioux et al., Lancet 1985; 1:271-2). Einige Hersteller nahmen die Wärmebehandlung nach der Gefriertrocknung des Produkts vor, was weniger wirksam als eine „nasse" Pasteurisierung war (Dietrich et al., Vox Sang 1990; 59:129-35).

Die Empfindlichkeit des HIV gegenüber der Pasteurisierung wurde schon bald nach der Identifizierung des Virus dokumentiert. Aus diesen Studien ging hervor, daß das Virus überaus wärmeempfindlich ist (McDougal et al., J Clin Inves 1985; 76:875-77).

4. Seit wann lassen sich HIV-Antikörper unter Laborbedingungen nachweisen? Wie lange hätte es bei entsprechenden Bemühungen und Vorhandensein der erforderlichen Ressourcen bis zur Entwicklung eines hinreichend zuverlässigen Testverfahrens gedauert?

In der Zeitschrift Science vom Mai 1983 wurden in vier Artikeln Versuche beschrieben, Retroviren für die Verursachung von AIDS verantwortlich zu machen. In einem dieser Artikel beschrieben Barre et al. ein von ihnen LAV (Lymphadenopathie-assoziiertes Virus) genanntes neues Retrovirus, das aus der Lymphdrüse eines Homosexuellen isoliert worden war. Im September 1983 trug Dr. Luc Montagnier vom Institut Pasteur auf einer Tagung in Cold Spring Harbor, New York, erstmals die in Paris gewonnenen Erkenntnisse vor. Einige Monate später, Anfang Februar 1984, beschreibt Dr. J.-C. Chermann Fortschritte bei der Verknüpfung dieser Entdeckung am Institut Pasteur mit der Ursache von AIDS. Wegen der Verwendung eines serologischen Tests der ersten Generation für LAV-Antikörper waren die vorgetragenen Daten überaus eindrucksvoll. Einige Tage später hielt Dr. Chermann in den Centers for Disease Control in Atlanta einen ähnlichen Vortrag. Die danach gezogene Schlußfolgerung lautete, nun habe man die Ursache gefunden.

Mit dem französischen Virus entwickelten Laboratorien der CDC in Atlanta sowie im National Cancer Institute in Bethesda, Maryland, Bluttests zur Untersuchung des Serums von Patienten auf Antikörper gegen das Virus. Im März 1984 verfügten alle drei Laboratorien über empfindliche und spezifische funktionsfähige Tests, und das Virus stand als eindeutige Ursache fest. Anfang April fand im Institut Pasteur eine Tagung statt, auf der Dr. Gallo vom NCI sowie ich von den CDC ebenfalls zugegen waren und bei der es um die Erörterung sämtlicher mittlerweile verfügbarer Daten ging. Ende April 1984 hielt Dr. Gallo eine Pressekonferenz ab und verkündete seine Ergebnisse, die dann im Mai 1984 im Journal of Science veröffentlicht wurden. Einige Monate später wurde über den endgültigen Beweis der Verbindung zwischen transfusionsbedingtem AIDS und diesem neuen Human-Retrovirus berichtet (Feorino et al., Science 1984; 25:69—72).

Nach dem Vorliegen dieser in der Forschung angewandten Testverfahren dauerte es fast ein ganzes Jahr (bis März 1985), bis die kommerziellen Hersteller über einen zugelassenen Test verfügten. Wegen der Bedeutung eines positiven Befunds für die getestete Person wurden an die Empfindlichkeit und Spezifität dieses Tests äußerst hohe Anforderungen gestellt. Im allgemeinen beruhen die HIV-Tests auf einem anfänglichen ELISA-Test, der bei positivem Ergebnis gewöhnlich wiederholt wird, sowie einem Bestätigungstest (Western Blot oder Fluroeszenzfärbung; Ascher und Kaslow in: **The Epidemiology of AIDS,** Hrsg. Kaslow und Francis, Oxford Press, 1989).

Nachdem die Ursache von AIDS offensichtlich bewiesen worden war, machten sich sechs Pharmaunternehmen voller Energie an die Entwicklung kommerzieller ELISA-Tests. Es dauerte fast ein Jahr, bis diese Test entwickelt und an Blutbanken und andere Interessenten verteilt worden waren. Nach 6—9monatiger Erprobung mit Prototypen von Testkits standen diese Reagenzien ab März 1985 in den Vereinigten Staaten in großem Umfang zur Verfügung. Diese Testkits bilden das Rückgrat der heutigen serologischen Testpraxis.

5. Gab es Ende 1984 noch schwerwiegende wissenschaftliche Gründe, um den Nachweis von Antikörpern bei Personen ohne Symptome der Krankheit als Beleg für eine erworbene Immunität zu betrachten oder galt es als viel wahrscheinlicher, daß solche Personen das Virus in sich trugen?

Ende 1984 war klar, daß Personen mit einem positiven Antikörpertest chronische Virusträger waren. Diese Tatsache wurde von uns schließlich im Mai 1985 veröffentlicht (Ferorino et al., New Eng J Med 1985; 212:1293—6). Obwohl positiv testende Personen (vor allem bei einer Transfusion) als potentiell infektiös eingestuft wurden, zeigte es sich erst viel später, daß es letzten Endes bei allen zu einer fortschreitenden, tödlichen Krankheit kommen würde.

6. Seit wann ist es angesichts der extrem großen genetischen Variabilität des Virus durch Ermittlung seiner genetischen Sequenzen möglich, im Einzelfall zu klären, ob sich eine oder mehrere Personen bei einer bestimmten Quelle infiziert haben (Identifizierungsnachweis)?

Die Sequenzierungsverfahren waren bereits voll entwickelt, als HIV als ursächlicher Erreger erkannt wurde. Damals war jedoch ein Anzüchten des Virus erforderlich, und die Sequenzierung war mühselig. Es wurde darum nicht als „molekulare" epidemiologische Methode verwendet. In den letzten beiden Jahren wurden jedoch Polymerase-Kettenreaktionstechniken entwickelt, die eine patientenspezifische Sequenzierung und die molekularepidemiologische Untersuchung fast zur Routinesache gemacht haben. Nach meiner Kenntnis wurden diese Methoden erstmals bei dem Zahnarzt in Florida angewandt, der die Infektion an/zwischen seine(n) Patienten übertrug (Ou C-Y et al., Science, 1992).

Dokument 2

Stellungnahme des Sachverständigen Prof. Dr. Abraham Karpas, Großbritannien

Beantwortung der Fragen des Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages über durch Blut und Blutprodukte verursachte HIV-Infektionen

Versuch einer Beantwortung in der Reihenfolge der gestellten Fragen:

1. Am 5. Juni 1981 wurde der erste Bericht über AIDS veröffentlicht, und im Juli 1981 wurde über das gehäufte Auftreten von AIDS bei 26 homosexuellen Männern (20 aus New York und 6 aus Kalifornien) berichtet. Bis Mitte 1992 konnte gezeigt werden, daß diese AIDS-Häufungen bei Homosexuellen auftraten, die miteinander Kontakt hatten, was auf die Übertragung eines Mikroorganismus schließen ließ. Der erste noch nicht eindeutig gesicherte Beleg für die Übertragbarkeit des Infektionserregers durch Blut und Blutprodukte lag 1982 vor, als in mehreren wissenschaftlichen Zeitschriften (Morbid Mortal Weekly Rep. 1982, 31, 3652; Blood 1982, 60, Suppl. 1:224 und 1:211a sowie 1:216a) die ersten 3 AIDS-Fälle bei Hämophilen beschrieben wurden. Da Faktor VIII-Präparate steril sind, kann es sich bei dem möglicherweise enthaltenen Mikroorganismus nur um ein Virus gehandelt haben, genau wie auch das Hepatitis-Virus bekanntermaßen durch solche Präparate übertragen wurde.

2. Die AIDS-Häufung bei homosexuellen Männern weckte bei vielen den Verdacht, bei dem übertragbaren Agens könne es sich um einen Mikroorganismus handeln, während die Berichte aus dem Jahre 1982 über die Fälle bei Hämophilen noch vor der Isolierung des Erregers bestätigten, daß dieser ein übertragbares neues Virus sein mußte. Dies führte zum Erscheinen eines Leitartikels von Dr. J. Desforges im New England Journal of Medicine vom 13. Januar 1983 mit dem Titel „AIDS und präventive Hämophiliebehandlung" (AIDS and prevention treatment in haemophilia; S. 94).

3. Mit dem Abdruck der französischen Veröffentlichung in Science vom Mai 1983 wurde klar erkennbar, daß es sich um ein Retrovirus handelte, und der anschließende Vortrag von Dr. Montagnier am 15. September 1983 (auf der Tagung des Cold Spring Harbor Laboratory) erbrachte den schlüssigen Beweis, daß es um ein zytopathisches Lentivirus ging, das sich von anderen bekannten Retroviren beim Menschen und beim Tier unterschied.

4. Nachdem das Virus Anfang 1983 am Institut Pasteur in Paris isoliert worden war, wo seine Replikation in T-Zellen gezeigt werden konnte, ließen sich Immunfluoreszenz-Tests für den Antikörpernachweis in Laboratorien entwickeln, die das französische Virus unmittelbar von dem Institut Pasteur in Paris und 1984 von Dr. R. Gallos Laboratorium erhielten, der das Virus in HTLV III umbenannte. 1984 führten schon zahlreiche Laboratorien in verschiedenen Ländern routinemäßig Antikörpertests durch.

   So ist mir bekannt, daß es in Deutschland schon 1984 Laboratorien gab, die auch für Blutprodukte herstellende Firmen ein Antikörper-Screening auf AIDS-Viren vornahmen (zum Beispiel Dr. Volker Ertle am Institut für Biologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München). Im Februar 1985 kam der kommerzielle ELISA-Test von Abbott Laboratories für Antikörper gegen AIDS-Viren auf den Markt. Seit diesem Zeitpunkt gab es darum für die Unterlassung des HIV-Screenings keine Entschuldigung mehr.

5. In der Tat war die Weltpresse schon im April 1984 noch vor dem Erscheinen von Dr. Gallos 4 Artikeln über die Wiederentdeckung des AIDS-Virus Anfang Mai 1984 in Science über die Isolierung des AIDS-Erregers informiert. Hierdurch wurde auch bestätigt, daß das AIDS-Virus ein Retrovirus ist, so daß jeder (antikörperpositive) Infizierte zweifellos auch Virusträger sein mußte. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß Retroviren DNA-Kopien anfertigen, die in Zellen eingebaut werden, weshalb jeder Infizierte das Virus sein ganzes Leben lang in sich trägt.

6. Im März 1985 veröffentlichten Rabson und Martin in der Zeitschrift Cell (Vol. 40, S. 477) einen Beitrag, in dem sie Einzelheiten der Nukleinsäurensequenzen analysierten. Auf dieser Grundlage kamen sie zu dem Schluß, daß die Nukleinsäurenanalyse den Polymorphismus der verschieden isolierten AIDS-Viren deutlich machte. In späteren Studien wurden die Beobachtungen Rabsons und Martins nicht nur bestätigt, sondern auch hervorgehoben, daß jedes Isolat anders ist und die Infektionsquelle sich aus der Sequenz der Nukleinsäuren ermitteln läßt.

(Unterschrift)

Abraham Karpas

6. Juni 1994

Dokument 3

Stellungnahme der Sachverständigen Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann, Deutschland

Gutachten

für den 3. Untersuchungsausschuß des Deutschen Bundestages (12. Wahlperiode) „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte" am 29. 06. 1994, Bonn

Beweisbeschluß 12—44

II.1. Ab wann (ungefähr) war aufgrund welcher fachlichen Erkenntnisse der Verdacht substantiiert begründet, daß,

— — AIDS eine Infektionskrankheit ist,

— — der vermutliche Erreger durch Blut und Blutprodukte übertragbar ist,

— — die primäre Ursache ein Virus ist?

Epidemiologie

Die Centers for Disease Control (CDC) berichten erstmalig über ein Symptom des neuen Krankheitsbildes, das später AIDS genannt wurde, im Juni 1981[1]). Es handelte sich um 5 Fälle von Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP), die zwischen Ende 1980 und Mai 1981 beobachtet worden waren. Einen Monat später wird über ein gehäuftes Auftreten von Kaposi Sarkom (KS) und PCP berichtet[2]). Im August 1981 schließen die CDC „The apparent clustering of both PCP and KS among homosexual men suggests a common underlying factor . . ., the extent or cause of the immunosuppression is not known"[3]). Im Mai 1981 werden Untersuchungen an 52 homosexuellen Männern beschrieben u. a. mit persistierender Lymphadenopathie und es wird diskutiert, daß es viele Gründe für diese Symptomatik gibt, virale Infektionen, Tuberculose, disseminiertes Mycobakterium avium, Syphilis, oder andere bakterielle und Pilzinfektionen[4]). Im Juni 1982 werden Häufungen von KS und PCP beobachtet, die sich mit sexuellem Kontakt in Verbindung bringen ließen. Der Report schließt mit der Bemerkung, daß eine mögliche Hypothese sei, daß infektiöse Agenzien unter Homosexuellen übertragen werden und daß ein unbekanntes Agens diese Symptome bedingen könnte. Alternativ werden aber auch Einflüsse von Lebensstil und chemischen Substanzen wie Amyl Nitrit diskutiert[5]). Im Juli 1982 werden opportunistische Infektionen und KS bei Haitianern beschrieben und es wird darauf hingewiesen, daß die klinischen Bilder recht ähnlich denen der Homosexuellen seien[6]). Am 16. Juli 82 erscheint der erste Bericht über Hämophilie (A) mit PCP[7]). Es wird festgestellt, daß Ähnlichkeiten zu den klinischen Bildern bei Homosexuellen, i. v. Drogenabhängigen und Haitianern bestehen. Es wird ferner festgestellt, daß das Auftreten bei den 3 Hämophilen auf ein übertragbares Agens durch Blutprodukte hindeuten könnte. Dieser Report wird im Dezember 82 gefolgt von einem Bericht über eine mögliche AIDS-Übertragung durch Bluttransfusion[8]) und von Immundefizienzen bei Kindern, bei denen in 3 Fällen Mütter identifiziert werden konnten, die zu Gruppen mit erhöhtem AIDS-Risiko gehörten. Allerdings war man sich noch nicht klar, ob die Symptome der Kinder in der Tat AIDS entsprechen[9]). Die Studie schließt: „Although the etiology of AIDS remains unknown, a series of epidemiologic observations suggests it is caused by an infectious agent".

Damit bestand der Verdacht, daß AIDS eine Infektionskrankheit ist, im Dezember 82 und es deutete sich die Übertragung durch Blut und Blutprodukte an.

Die CDC berichten im März 1982[10]), die zur Verfügung stehenden Daten könnten darauf hindeuten, daß AIDS eine durch ein übertragbares Agens verursachte Krankheit sei, das im Blut vorkomme („The possibility of acquiring AIDS through blood components or blood is further **suggested** . . .") In dieser Veröffentlichung werden weiterhin 11 Fälle von lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen und zellulären Immundefekten bei Hämophilen berichtet, für die es keine Erklärung gab. Epidemiologisch wurde der Verdacht geäußert, daß AIDS-Fälle den Infektionen mit Hepatitis B-Virus parallel laufen, die sexuell und parenteral übertragen werden. Daraus wurde der Verdacht abgeleitet, daß Blut und Blutprodukte bei Hämophilen, die eine Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren erhielten, für den Ausbruch von AIDS verantwortlich zu machen seien. Die Möglichkeit, daß AIDS durch Blut und Blutprodukte übertragen wird, wurde damals an verschiedenen Fällen gerade intensiver untersucht. Daraus wurde die Empfehlung abgeleitet, daß Angehörige von Risikogruppen von Plasma- oder Blutspenden Abstand nehmen sollten. Die „Food and Drug Administration" (FDA) zusammen mit dem CDC sprach Empfehlungen[10]) für Blutbanken und Plasmapherese-Zentren aus, bis spezifische Labortests zur Verfügung stünden.

Damit bestand für mich etwa ab März 1983 der Verdacht, daß der vermutliche Erreger auch durch Blut oder Blutprodukte übertragen wird.

Im September 1983 publizierte das CDC[11]), daß die Epidemiologie von AIDS zu der Hypothese paßt, daß AIDS durch ein übertragbares Agens verursacht wird. Es erschien sexuell oder durch perkutane Inokulation von Blut oder Blutprodukten übertragen zu werden, Verhaltensregeln für Angehörige der Heilberufe wurden aufgestellt. Die prozentuale Verteilung war damals[12]): 71 % Männer mit homo- oder bisexueller Orientierung, 17 % (darunter 51 % der Frauen mit AIDS) hatten i. v. Drogen benutzt, 1 %

waren Hämophile, bei 11 % war der Übertragungsweg nicht klar, darunter waren aber Haitianer, die 5 % des gesamten Patientenkollektivs stellten und 1 % des gesamten Kollektivs, die Bluttransfusionen erhalten hatten, sowie ebenfalls 1 %, die Sexualpartner von Personen mit erhöhtem AIDS-Risiko waren[12]).

Ende 1983 waren dem CDC 21 Fälle von AIDS bei Hämophilen bekannt [13a]). In derselben Arbeit, Dezember 1983, konstatierte das CDC ausdrücklich, daß die Ätiologie von AIDS nicht bekannt sei, daß aber epidemiologische Hinweise eine infektiöse Ursache vermuten lassen[13]).

Erst im Juli 1984[14]) teilte das CDC mit, daß durch die Isolierung von zwei Prototypen nunmehr klare Hinweise für ein Retrovirus als ätiologisches Agens für AIDS vorlägen.

Neben dem vorstehend beschriebenen, Ende 1982 ausgesprochenen epidemiologischen Verdacht, daß AIDS eine Infektionskrankheit ist, wurden 1982/83 eine Reihe anderer Erklärungsmöglichkeiten für die Immunschwäche gesucht (Übersicht: s. Literatur 15) und es gab unterschiedliche individuelle Wertungen, welche Qualität den geäußerten Verdachtsmomenten zuzuschreiben war.

Virologie

Während des Jahres 1982 wurden neben Lebensstil, Drogen, etc. auch virologische Ursachen für AIDS diskutiert (Übersicht s. 15), allerdings ohne, daß man hinsichtlich der bekannten Viren überzeugende Daten gehabt hätte.

Die erste Beschreibung eines möglicherweise ursächlichen AIDS-Agens erfolgte in einer Veröffentlichung von Barré-Sinoussi et al.[16]) im Mai 1983. Allerdings wurde dieser Befund mit der notwendigen Vorsicht beschrieben: The isolates „belong to a general family of T-lymphotropic retroviruses that are horizontally transmitted in humans and may be involved in several pathological syndromes, including in AIDS". Es wurde allerdings schon gezeigt, daß dieses Virus neu war und daß es sich von HTLV I und II unterschied. Dieselbe Gruppe stellte im Laufe von 1983 noch weitere Isolate aus LAS oder AIDS-Patienten vor, u. a. im September 1983 auf einer Konferenz über humane T-Zell Leukämie/Lymphomviren in Cold Spring Harbour, darunter ein Isolat aus einem Hämophilen[25]).

Im gleichen Jahr berichtete Karpas[17]) über die Isolierung eines morphologisch neuen Virus aus Blutzellen. Ob es sich hierbei um den „Erreger" von AIDS handelte, wurde nicht klar konstatiert. Wiederum wurden aber Unterschiede zu HTLV/ATLV festgestellt. („In conclusion it is tentatively suggested that the unusual virus particles produced by haemic cells of AIDS patients might be involved in the development of AIDS, and that ATLV/HTLV is not involved in this disease"). Die Arbeitsgruppe von Gallo[18, 19]) berichtete **demgegenüber** noch 1983 von der Isolierung von T-Zell-troper Viren von einem amerikanischen und zwei französischen Patienten, die sie in die HTLV-Gruppe des Subtyps 1 (HTLV-I) einordneten. Eine Gruppe in der Bundesrepublik bestätigte Gallo's Befund bei 7 von 14 AIDS-Patienten, die Antikörper gegen HTLV-1 aufwiesen[20]).

Es war damals nicht klar, ob das von Gallo und Mitarbeitern aus LAS/AIDS Patienten isolierte Virus HTLV I, das den Oncoviren angehört, für die Verursachung von AIDS verantwortlich war. Diese Annahme stellte sich später als falsch heraus.

Ich persönlich hielt es Ende '83 für sehr wahrscheinlich, daß das neue Virus der Franzosen und von Karpas der AIDS-Erreger war, weil es wie die Krankheit neu war, von 2 Gruppen unabhängig voneinander gefunden worden war und CD4-Zellen befiel, die bei AIDS-Patienten vermindert waren.

1984 wurde auch von Gallo und Mitarbeitern[21]) über ein **neues,** im Gegensatz zu HTLV-1 cytopathisches und **HTLV-III benanntes Virus** berichtet, das aus Patienten mit AIDS isoliert wurde. Die Publikationen von Gallo vom Mai 1984, zusammen mit denen von Barré-Sinoussi et al.[16]) vom Mai 1983 wurden vom CDC am 13. Juli 1984[14]) als beweisend dafür angesehen, daß das Retrovirus (nun HIV genannt) der Erreger von AIDS war. Es muß aber festgehalten werden, daß Gallo's Beitrag Grund zu heftigen Diskussionen war und ist.

Auch von Levy und Mitarbeitern[22]) wurden Mitte 1984 Isolate von Retroviren aus AIDS-Patienten und 1985 von Patienten mit neurologischen Symptomen beschrieben[23]). Es wurde in der ersten Arbeit ausdrücklich festgestellt, daß diese Viren Charakteristika hatten, wie die ersten Isolate der Franzosen.

Die genetische Verwandtschaft des HTLV III und des LAV-Virus wurde 1985 bewiesen.

II.2. Ab wann hatte sich die Virus-Hypothese für Wissenschaftler vom Fach (Epidemiologie, Virologie, Immunologie, Mikrobiologie) zu hoher/an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verdichtet?

Der Verdacht, daß AIDS durch ein Virus verursacht wird, erhielt die erwähnte Unterstützung im Laufe des Jahres 1983. Dennoch war die breite Akzeptanz dieser Blickrichtung im Laufe von 1983 in Frage gestellt durch noch nicht vollständige Evidenz, daß diese frühen viralen Isolate der direkte Grund für die Krankheit AIDS waren.

So gab es in diesem Jahr noch Spekulation über andere Ursachen von AIDS (Übersicht s. Literatur Nr. 15). Es wurde u. a. diskutiert, ob Cytomegaloviren, aber auch tierische Viren, die bei Woodoo-Kulten (Haiti) übertragen werden sollten, für den Ausbruch von AIDS verantwortlich waren. Auch wurde überlegt, ob für die Immunstörung nicht ein neues Virus, sondern gemeinsam mit bekannten Erregern unterschiedliche Ursachen medizinischer, sozialer und hygienischer Art als Kofaktoren (z. B. hyperaktive, homosexuelle Promiskuität oder Drogenmißbrauch) verantwortlich zu machen seien.

Darüber hinaus wurde als Risikofaktor für einen zellulären Immundefekt der Konsum von „weichen" Drogen (z. B. sog. „recrational drugs" wie Amyl- und

Isobutylnitrit (IBI („poppers") diskutiert[15]). Demgegenüber ließ eine tierexperimentelle Studie der CDC im September 1983 aber keinerlei Wirkung von IBN auf das Immunsystem[24]) vermuten.

Es muß aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß **Ende '83** neben den Isolaten aus Homosexuellen schon eine Virus-Isolierung aus Hämophilie B Patienten beschrieben wurde[25]). Wenngleich die Diskussion also Ende 83 noch nicht abgeschlossen war, hatte die Virus-Hypothese zu diesem Zeitpunkt auch außerhalb der Virologie schon eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit erhalten. In den folgenden Monaten bis Mitte 1984 wurde durch die übereinstimmenden Ergebnisse verschiedener Gruppen, die bereits im Frühjahr auf Konferenzen diskutiert wurden, in den Augen aller in der Frage genannten Disziplinen hohe Sicherheit erreicht. Dies äußerte sich schließlich in der Publikation des CDC vom Juli 84 („Evidence implicates a retrovirus as the etiological agent of acquired immunodeficiency syndrome."[14]).

II.3. Ab wann waren Erkenntnisse über Natur, Eigenschaften und Wirkungsweise des Virus so fortgeschritten, daß

— der AIDS-Erreger als T-Zell-zytopathisches Retrovirus mit langen Latenzzeiten (Lentivirus) identifiziert war, spezielle virusinaktivierende Verfahren (insbesondere Pasteurisierungen, z. B. „Behring HS") für sehr wahrscheinlich effektiv auch in Bezug auf den AIDS-Erreger zu halten waren?

In der Publikation von Barré-Sinoussi et al. 1983[16]) wurde der T-Zell-Tropismus des in Verdacht stehenden Virus beschrieben. Die Arbeitsgruppe berichtete dabei über ein **neues** Retrovirus, das man bei einem Patienten mit der für Prä-AIDS-Fälle typischen Lymphadenopathie (Lymphdrüsenschwellung) entdeckt hatte. Dieses Virus wurde „LAV" (Lymphadenopathie-assoziiertes Virus) genannt. Weitere Isolate wurden von Barré-Sinoussi, Chermann und Montagnier im Laufe des Jahres '83 und Anfang '84 beschrieben u. a. von 2 hämophilen Patienten[25]). In den Publikationen dieser Gruppe auf den Konferenzen von Ende 83 gibt es Hinweise darauf, daß nach der Virus-Vermehrung die Zellvermehrung abnimmt (cytopathischer Effekt, z. B. CSH, 25).

Die cytopathischen Eigenschaften des Virus werden ferner erwähnt in der Publikation von Vilmer et al. im April 1984[26]) und weiterhin in den Publikationen von Gallo und Mitarbeitern[21]) und von Levy und Mitarbeitern[22]) zwischen Mai und August 1984.

In der ersten Publikation von Karpas Ende '83 wird auf die ungewöhnliche Struktur des Virus eingegangen[17]). 1984 wurde aufgrund struktureller Untersuchungen das Virus in die retrovirale Untergruppe der Lentiviren[27,28]) eingeordnet, was in der folgenden Zeit auf genetischer Ebene bestätigt wurde[29]).

Hinsichtlich der Frage, ab wann virusinaktivierende Verfahren für sehr wahrscheinlich effektiv, auch in Bezug auf den AIDS-Erreger, zu halten waren, ist zu sagen, daß alle Retroviren relativ empfindlich sind und dies unabhängig davon, ob sie zytopathisch sind oder nicht.

Im Oktober 1984 berichtete das CDC[30]) über eine Studie[31]) zur Thermostabilität von murinen Retroviren, mit denen Faktor VIII-Konzentrate kontaminiert wurden. Nach 48 Stunden Erhitzung auf 68° C sanken die Virustiter von 10^8/ml auf zwei infektiöse Einheiten/ml ab. In einer Untersuchung am CDC in Kooperation in der Firma Cutter wurde AIDS-Virus zu Faktor VIII-Konzentraten (Virustiter 10^5) hinzugefügt. Das Virus war 24 Stunden nach Hitzebehandlung nicht mehr nachweisbar[30]).

II.4. Ab wann war der Nachweis von LAV/HTLV III-Antikörpern möglich?

Wie lange hätte es gebraucht — energische Anstrengungen und erforderliche Mittel vorausgesetzt — ein hinreichend zuverlässiges Verfahren für die Testroutine verfügbar zu machen?

Der Nachweis von Antikörpern gegen HIV war im Forschungslabor, d. h. an Universitäten, etc. in 3—5 Monaten nach Erhalt des Virus etablierbar. Einige Forschungslabors (z. B. das der Entdecker) hatten Tests im Jahr 1983 etabliert, andere in 1984.

Mehreren deutschen Virologen war das AIDS-Virus ca. Mitte 1984 zugänglich und es wurden Labortests für Forschungszwecke entwickelt. Zu diesen gehörten u. a. Hunsmann, Deutsches Primatenzentrum; Gürtler/Deinhardt, Max-von-Pettenkofer-Institut; das Robert-Koch-Institut und das Paul-Ehrlich-Institut sowie das Georg-Speyer-Haus.

1985 wurden am Georg-Speyer-Haus erstmals in Deutschland HIV-Viren aus Blut und Liquor von ARC und AIDS-Patienten isoliert[33]) und die hohe biologische Variabilität des Virus wurde beschrieben. Im selben Jahr wurden am Georg-Speyer-Haus die ersten Produkte auf Virus-Freiheit getestet und Testsysteme zum Auffinden von Chemotherapeutika entwickelt.

Die Entwicklung eines kommerziellen HIV-Tests wurde in den Vereinigten Staaten, insbesondere durch die Firmen Abbott und Electronucleonics aufgrund einer 1984 vom NIH erteilten Lizenz mit großem Engagement betrieben. Dies führte im März 1985 durch die FDA zur Zulassung eines bei Blut- und Plasmaspendern routinemäßig einsetzbaren Diagnostikverfahrens. Erst danach war die Aussonderung von Blut- und Plasmaspenden mit positiven Testbefunden systematisch mit Hilfe eines lizensierten Tests möglich. Die Entwicklung dieses breit anwendbaren Diagnostikverfahrens für den Nachweis der HIV-Infektion erfolgte m. E. in einer sehr kurzen Zeit, wobei darin auch die für die Zulassung notwendigen Feldversuche eingeschlossen sind.

II.5. Gab es noch Ende 1984 ernstzunehmende Anhaltspunkte dafür, den Antikörper-Nachweis bei Personen ohne Krankheitserscheinungen als Beleg einer erworbenen Immunität zu deuten, oder war es sehr viel wahrscheinlicher, diese Personen als Virusträger anzusehen?

Die Publikation des CDC vom 13. Juli 1984[14]), in der auch beschrieben wird, daß 72 % von Hämophilen in einem home-care-treatment Programm ohne Symptome Antikörper gegen LAV haben, wird am Ende damit kommentiert, daß die Prognose für seropositive

Personen mit milden oder nicht vorhandenen Zeichen einer Erkrankung unsicher ist, diejenigen eingeschlossen, von denen Virus isoliert werden kann. Ferner wird kommentiert, daß die Inkubationszeit für lebensbedrohende Manifestationen von AIDS zwischen 1—4 Jahren liegen kann.

In der Bundesrepublik berichtete M. A. Koch, Robert-Koch-Institut, BGA, im Oktober 1984 über Untersuchungen an Hämophilie-Patienten mit einem selbstentwickelten Test[34, 35]). Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß ein hoher Prozentsatz der Patienten eine positive Reaktion im HTLV III-ELISA aufwies.

Nach Isolierungen von HIV aus anderen AIDS-Risikogruppen konnte erstmals HTLV III-Virus ca. Mitte 1984 bei HIV-Antikörper-positiven (Hämophilie A) Blutern aus Blutlymphozyten isoliert werden[21]) und schon Ende 1983 aus einem Hämophilie B-Patienten[25]).

Im April 1984 berichteten Vilmer et al.[26]) über Zwillinge mit Hämophilie B, (davon ist einer in Ref. 25 beschrieben), die beide Plasmaprodukte erhielten; von beiden Patienten konnte LAV isoliert werden, beide wiesen Anti-LAV-Antikörper (einschließlich Antikörper gegen p25) auf. Einer dieser Patienten war an AIDS erkrankt. Die Autoren schlossen aus diesem Befund, daß die LAV-Infektion durch das Plasmaprodukt (Faktor IX) übertragen wurde, und daß Seropositivität auf eine Infektion hindeutet, insbesondere auch deshalb, weil Antikörper gegen das Core-Antigen p25 bei Patienten mit dem Risiko an AIDS zu erkranken („... population at risk of AIDS") weit verbreitet seien.

Damit stand ca. Mitte '84 fest, daß Antikörper-positive Personen aktives Virus beherbergen können, daß es einen Trägerstatus gibt, der mit Antikörpern einhergeht, der ohne Symptome sein kann und daß es mehrere Jahre dauern kann, bis AIDS ausbricht.

Eine Studie von Kessler et al. 1984 (Erstautor Wernet, vorgestellt auf dem 2. Rundtischgespräch über Hämophilie am 26. 10. 1984) zeigte, daß LAV-Antikörper in Patienten nicht auftraten, die ausschließlich Hitzebehandelten Faktor VIII erhalten hatten[36]). Die Autoren bezeichneten diesen Befund als „a clear-cut result bearing important clinical evidence"[36a]).

Aufgrund aller zitierten Befunde war es zu diesem Zeitpunkt daher für den Virologen sehr wahrscheinlich, daß dieses Ergebnis bedeutet, daß keine Infektion stattgefunden hatte und daß im Umkehrschluß das Auftreten von Antikörpern bei Personen, die keine Hitze-inaktivierten Präparate erhalten hatten, für eine Infektion sprach.

Wie hoch der Prozentsatz derer sein würde, die AIDS entwickeln würden, war damals allerdings noch nicht abschätzbar. Heute wissen wir, daß ca. 50 % der Infizierten innerhalb von 10 Jahren AIDS entwickeln werden. Aus damaliger Sicht wäre aber denkbar gewesen, daß nur wenige Prozent die Krankheit entwickeln, daß die anderen zwar infiziert und Träger des Virus sind, aber entweder nur leichte Symptome bekommen oder überhaupt nicht erkranken.

II.6. Seit wann ist es aufgrund der außerordentlichen genetischen Variabilität des Virus möglich, mittels Bestimmung seiner Gensequenzen gegebenenfalls festzustellen, daß eine/mehrere Person (en) von einer bestimmten Infektionsquelle infiziert worden ist/sind (Identifikationsnachweis)?

Die erste Entschlüsselung der Gene von HIV erfolgte in den Jahren 1984/85 und wurde von verschiedenen Gruppen 1985 publiziert. Die ersten Vergleiche zwischen Viren verschiedener Herkunft, von Varianten innerhalb eines Patienten und die Erkenntnis, daß vor allem das Hüllprotein des HIV sehr variabel ist, wurden in den Jahren 85—87 publiziert[z. B. 33, 37, 38]). Es ist damals kaum möglich gewesen, zwei Viren zu vergleichen, um ursächliche Zusammenhänge einer Infektion zu beweisen, da die heute zur Verfügung stehenden Techniken und Datenbanken noch nicht verfügbar waren.

Es fehlte damals — und das ist ganz entscheidend — die Sequenzinformation vieler verschiedener Viren; denn erst auf diesem Hintergrund läßt sich mit genügend hoher statistischer Wahrscheinlichkeit feststellen, daß zwei Viren enger verwandt sind als andere.

Hinzu kam, daß damals die Sequenzbestimmung noch sehr zeit- und personal- und damit kostenaufwendig war.

Heute, 1994, ist es allerdings möglich, in wenigen Tagen die Sequenz eines kurzen Virus-Genstückes zu bestimmen und mit anderen Sequenzen zu vergleichen. Aus diesem Grund können heute auch — also retrospektiv — Fragen, auf welche Infektionsquelle eine HIV-Infektion zurückgeht, bestimmt werden. Voraussetzung ist allerdings, daß vom vermuteten Spender und vom Empfänger aus dem fraglichen Zeitpunkt Blut- oder Serumproben (bzw. von einem fraglichen Blutprodukt ausreichende Mengen) noch vorliegen, die genügend Virus enthalten, so daß die Erbinformation isoliert und untersucht werden kann. Sind zwei solche virale Erbinformationen nahezu identisch, erlaubt dies mit großer statistischer Wahrscheinlichkeit die Schlußfolgerung, daß die Viren miteinander eng verwandt und in einem zur Infektion ursächlichen Zusammenhang stehen. Diese Methode ist in den USA zur Aufklärung von HIV-Infektionen in einer Zahnarztpraxis[39]) genutzt worden und in Schweden in einem Fall von Vergewaltigung[40]).

1) MMWR 30:251-252 (5. 6. 1981)
Pneumocystis Pneumonia — Los Angeles

2) MMWR 30:305—307 (3. 7. 1981)
Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia among Homosexual Men — New York City and California

3) MMWR 30:409-410 (28. 8. 1981)
Follow-up on Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia

4) MMWR 31:246—251 (21. 5. 1982)
Persistent, Generalized Lymphadenopathy among Homosexual Males

5) MMWR 31:305-307 (18. 6. 1982)
A Cluster of Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia among Homosexual Male residents of Los Angeles and Orange Counties, California

6) MMWR 31:353-361 (9. 7. 1982)
Opportunistic Infections and Kaposi Sarcoma among Haitians in the United States

7) MMWR 31:365-367 (16. 7. 1982)
Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A

[8]) MMWR 31:652-654 (10. 12. 1982)
Possible Transfusion-Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-California

[9]) MMWR 31:665-667 (17. 12. 1982)
Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants — New York, New Jersey, California

[10]) Prevention of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS): Report of Inter-Agency Recommendations. Morb. Mortal. Weekly Rep. (MMWR) 32:101-103 (1983)

[11]) MMWR 32: 450—452 (2. 9. 1983)
Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Precautions for Health Care Workers and Allied Professionals

[12]) MMWR 32:465-467 (9. 9. 1983)
Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) — United States

[13]) MMWR 32:613-615 (2. 12. 1983)
Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) among patients with hemophilia — United States

[14]) Antibodies to a retrovirus etiologically associated with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in populations with increased incidences of the syndrome. MMWR 33:373-379 (1984) — 07/1984

[15]) L'Age-Stehr J.: Erworbene Immundefekte — eine neue Infektionskrankheit AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Bundesgesundhbl. 26: 93—100 (1983)

[16]) Barré-Sinoussi, F., J.-C. Chermann, F. Rey, M. T. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Verzinet-Brun, C. Rouzeioux, W. Rosenbaum, L. Montagnier: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
Science 220; 868—871 (1983) — 05/1983

[17]) Karpas, A: Unusual virus produced by cultured cells from a patient with AIDS.
Mol. Biol. Med. I: 457—459 (1983)

[18]) Gallo, R. C., P. S. Sarin, E. P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V. S. Kalyanaraman, D. Mann, G. D. Sidhu, R. Stahl, S. Zolla-Pazner, J. Leibowich, M. Popovic: Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
Science 220: 865—867 (1983)

[19]) Gelman, E. P., D. Blayney, H. Masur, R. E. Stahl, R. C. Gallo: Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell leukemia virus in two patients with AIDS.
Science 220:862-665 (1983)

[20]) Bergmann, L., P. S. Mitrou, E. B. Helm, K. Kurth:
Clinical and Immunological data of 34 patients in Frankfurt with AIDS or at risk of AIDS. In: Landbeck, G. (editor); AIDS, Opportunistic Infections in Hemophiliacs, Proceedings of the first German round-table discussion on AIDS and its implication in hemophiliacs.
K. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1984, pg 25

[21]) Gallo, R. C., Salehuddin, S. Z., Popovic, M., Shearer, G. M., Kaplan, M., Haynes, B. F., Palker, T. J., Redfield, R., Oleske, J., Safal, B., White, G., Foster, P. and Markham, P. D.: Frequent Detection and Isolation of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and at Risk for AIDS.
Science 224: 500—503 (1984)
Popovic, M., Sarngadharan, M. G., Read, E. and Gallo, R. C. (1984): Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic C Retroviruses (HTLV III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS.
Science 224, 497—500 (1984)

[22]) Levy, J. A., A. D. Hoffman, S. M. Kramer, J. A. Landis, J. M. Shimabukuro and L. S. Oshiro:
Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS.
Science 225: 840—842 (1984)

[23]) Levy, J. A., A. H. Hollander, J. M. Shimabukuro, J. Mills and L. Kaminsky:
Isolation of AIDS-associated retrovirus from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms.
Lancet II 586—588 (1985)

[24]) MMWR 32: 457—458, 9/1983
An evaluation of the Immunotoxic Potential of Isobutyl Nitrite

[25]) Montagnier, L., Cherman, J.-C., Barré-Sinoussi, F., et al. (1984): A new Human T-Lymphotropic Retrovirus: Characterization and Possible Role in Lymphadenopathy and Acquired Immune Deficiency Syndrome
In: Human T-cell Leukemia/Lymphoma Viruses, edited by Cold Spring Harbour Laboratories.
Datum der Konferenz: 15. 9. 1983

[26]) Vilmer, E., C. Rozoux, F. Vezinet-Brun, A. Fischer, J.-C. Chermann, F. Barré-Sinoussi, C. Gatengel, C. Dauguet, P. Manigne, C. Criscelli, L. Montagnier:
Isolation of new lymphotropic retrovirus from two siblings with haemophilia B, one with AIDS.
Lancet I: 753—757 (1984)

[27]) Bouillant, A. M. P., S. A. W. E. Becker: Ultrastructural comparison of oncovirinae (type C), spumavirinae, and lentivirinae: Three subfamilies of retroviridae found in farm animals.
J. natl. Cancer inst. 72: 1075—1084 (1984)

[28]) Montagnier, L., C. Dauguet, O. Danos, S. Chamaret, J. Grues, M. T. Nugyeyre, F. Rey, F. Barré-Sinoussi, J.-C. Chermann: A new type of retrovirus isolated from patients presenting with lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndromes: structural and antigenic relatedness with equine infectious anemia virus, Ann. Virol. (Inst. Pasteur) 135 E, 119—134 (1984)

[29]) Sonigo P., M. Alizon, K. Staskus et al.: Nucleotide sequence of the visna lentivirus: Relationship to the AIDS-virus.
Cell 42: 369—382 (1985)

[30]) MMWR 33:589-591 (26. 10. 1984)
Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in Persons with Hemophilia.

[31]) Levy, J. A., G. A. Mitra and M. M. Mozen:
Recovery and Inactivation of infectious retroviruses from factor VIII concentrates.
The Lancet II, 722—3 (1984)

[32]) Inactivation by wet and dry heat procedures of AIDS-associated retrovirus (ARV) during factor VIII purification from plasma.
Lancet I: 1456—1457 (1985)

[33]) Rübsamen-Waigmann, H., Becker, W. B., Helm, E. B., Brodt, R., Fischer, H. and Brede, H. D. (1986);
Isolation of variants of lymphocytopathic retroviruses from the peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with ARC or AIDS.
J. Med. Virol. 19, 335—344
und eine Publikation in der Münch. med. Wschr. Anfang 1986

[34]) Krasser et al. (1986) Bundesgesundheitsblatt 11, 341—347.
Thema des Monats: AIDS (nach Auskunft der Co-Autorin L'Age-Stehr am 15.6.94 wurden die Daten bezüglich der Hämophilen von M. A. Koch am 26. 10. 1984 auf einem Hämophilie-Symposium dargestellt)

[35]) Pauli, G., Vettermann, W., Markus, U., Jovaisas, E. und Koch, M. A. (1985): Risikogruppen für AIDS. Nachweis von Antikörpern gegen das humane lymphotrope Retrovirus III.
Münch. Med. Wschr. 127 (No. 3), 42—45

[36]) Wernet, P., Schneider, E. M., Jaschonek, K., Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.-C., Kessler, M., Brackmann, H. H. and Egli, H.: Assessment of LAV antibodies in hemophilia patients with distinct types of factor VIII substitution: Striking absence of LAV-antibodies after exclusive use of Heat-treated factor VIII cocentrates.
In: 2. Rundtischgespräch Therapiebedingter Infektionen und Immundefekte bei Hämophilen, 15. Hämophilie-Symposium Hamburg, 1984 (Eds. G. Landbeck & R. Marx, Springer Verlag, 1986, p 104).

[36a]) und eine weitere Referenz

[37]) von Briesen, H., Becker, W. B., Henco, K., Helm, E. B., Gelderblom, R. R., Brede, H. D. and Rübsamen-Waigmann, H.: Isolation frequency and growth properties of HIV-variants.
J. Med. Virol. 23, 597—602 (1987)

[38]) Hahn, B. H., Gonda, M. A., Shaw, G. M., Popovic, M., Hoxie, J. A., Gallo, R. C. and Wong-Staal, F.:
Genomic diversity of the acquired immune deficiency syndrome virus HTLV III: Different viruses exhibit greatest dirvergence in their envelope genes.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA 82, 4813—4817 (1986)

[39]) Qu et al. (1992):
Molecular epidemiology of HIV-transmission in a dental practice.
Science 256, 1165—1171

[40]) Albert, J., Wahiberg, J., Uhlen, M.:
Forensic evidence by DNA sequencing.
Nature 361, 595—596 (1993)

(Unterschrift)

H. Rübsamen-Waigmann

Dokument 4

Cutter-Vermerk vom 13. Dezember 1982

Cutter **Büro Dr. W. F. Schaeffler** **Datum: 13. 12. 1982**

An: Die aufgeführten Personen

Von: Steven J. Ojala
Betreff: AIDS und FDA

W. F. Schaeffler	M. M. Sternberg	M. Mozen
J. Hink	J. Hjorth	J. Ryan
K. Fischer	J. Cherry	L. Ambrus
E. Cutter	J. M. Ashworth	G. Nakamura
R. Rousell	C. Turner	D. Schroeder

Dr. Donahue bat im Anschluß an die Sitzung des PMA/FDA-Verbindungssausschusses vom Freitag um eine informelle Sitzung mit den vier Herstellern von Blutprodukten, um mögliche Maßnahmen zur Minimierung des AIDS-Risikos zu ergründen. Obwohl die Übertragung von AIDS durch Blutprodukte (und insbesondere AHF) nicht schlüssig bewiesen ist, liegen einige Belege dafür vor, daß eine solche Möglichkeit besteht. Donahue wollte wissen, was wir Hersteller sofort tun können, um das Risiko einer potentiellen Exposition zu minimieren.

Donahue stellte die spezifische Frage, ob wir Hochrisiko-Plasma aus Gebieten wie New York, San Francisco und Hollywood von der AHF-Produktion einfach ausschließen könnten. Mike Rodell (Hyland) erwiderte, sinnvoller wäre ein Versuch, die Hochrisiko-Populationen (Homosexuelle, Haitianer und Drogenkonsumenten) aufzuklären und sie zu einem freiwilligen Verzicht auf die Teilnahme an Plasmaphereseprogrammen zu bringen. Nicht jeder war davon überzeugt, daß ein freiwilliges Programm einen vollen Erfolg haben würde, doch würde es zumindest einen ersten Schritt darstellen. Es wurde empfohlen, alle Aufklärungsprogramme zwischen den Herstellern zu koordinieren. Rodell machte deutlich, daß sein Unternehmen beabsichtigt, seine Spender gezielt zu fragen, ob sie ein hohes Risiko bedeuteten (d. h. homosexuell sind oder Drogen konsumieren). Er erklärte, die Risiken für die öffentliche Gesundheit seien wichtiger als jede Befürchtung einer möglichen Diskriminierung. Der Konsens ging dahin, daß das Aufklärungsprogramm von einem mit solchen Darstellungsaufgaben vertrauten Fachunternehmen ausformuliert werden sollte.

Anschließend fragte Donahue, ob wir bereit seien, in Gefängnissen gewonnenes Plasma wegen der homosexuellen Implikationen und weil es nur 2 % des gesammelten Plasmas ausmacht, auszuschließen. Die anderen Hersteller hatten mit dieser Anregung keine Schwierigkeiten, wiesen jedoch darauf hin, daß dies die Quelle unserer hyperimmunisierten Spender ist. Donahue schlug daraufhin vor, wir sollten dieses Plasma ganz von der AHF-Produktion ausschließen. Ich habe den Eindruck, daß die andere Seite in dieser Frage relativ wenig mit sich reden lassen wird. Es wurde darauf hingewiesen, daß aus Strafanstalten keine AIDS-Fälle gemeldet worden waren und Donahue erwiderte, dies liege an der Ätiologie des Syndroms und der geringen Zeit, die bisher verstrichen sei.

Der letzte Diskussionspunkt bezog sich auf rückgewonnenes Plasma. Donahue hob hervor, wir würden bei rückgewonnenem Plasma deutlich weniger Eingriffsmöglichkeiten im Hinblick auf die freiwillige Verminderung von Hochrisiko-Spendern haben. Er erklärte, seinem Eindruck nach sollten wir sehr sorgfältig überlegen, ob wir bei Hochrisiko-Populationen gesammeltes rückgewonnenes Plasma annehmen sollten. (Dabei nannte er ausdrücklich die Irving Blood Bank.)

Obwohl sich die Diskussion auf AHF konzentrierte, wurde erwähnt, daß keine Belege dafür vorlägen, daß eine Erhitzung von Fraktion V-Produkten potentielle Erreger einer AIDS-Übertragung inaktivieren würde. Ich habe den Eindruck, daß die Behörde sich Sorgen über die AIDS-Frage macht, auf die Situation jedoch nicht überreagieren wird. Im Hinblick auf die Sicherheit „bezahlter" Spender gegenüber freiwilligen Quellen werden Besorgnisse geäußert, und manche treten für die Rückkehr zum „Einzelspender-Kryopräzipitat" ein. Donahue fragte, ob die Hersteller die Förderung eines freiwilligen Programms zur Unterstützung dieser Studien ins Auge fassen könnten.

Dr. Donahue bat mich, ihm bis Freitag dieser Woche (17. Dezember) die Position unseres Unternehmens zu folgenden Fragen vorzutragen:

1. Freiwilliges Aufklärungsprogramm zum Ausschluß von Hochrisiko-Spendern.
2. Plasmagewinnung in Strafanstalten.
3. Rückgewonnenes Plasma.
4. Finanzielle Unterstützung für eine Studie über eine AIDS-Übertragung durch AHF.

Angesichts dieser Entwicklung werde ich versuchen, in dieser Woche eine Sitzung der Betroffenen anzuberaumen, um einen Überblick über die derzeitige Erkenntnislage bei AIDS zu erhalten und unsere Antwort an die FDA zu formulieren.

Dokument 5

Cutter-Vermerk vom 20. April 1983

Cutter **20. April 1983**

für: M M Sternberg

von: S J Ojala

AIDS Update

Die Zahl der gemeldeten Fälle nähert sich 13 000; Zahl der Bluter immer noch 11; kein Infektionserreger ermittelt; Kongreß hat 40 Millionen $ für die AIDS-Forschung bereitgestellt; die einzige Maßnahme der FDA seit der letzten Aktualisierung war das Schreiben vom 24. März 1983 über die Anforderungen an das Spender-Screening.

Wir erfüllen alle Bestimmungen, außer der Lymphadenopathie-Untersuchung und einschließlich der (nichthomosexuellen) Sexualpartner von Personen mit erhöhtem AIDS-Risiko. Wir werden mit den anderen Herstellern anläßlich der PMA-Tagung vom 24.—27. April hierüber diskutieren.

Dokument 6

Schreiben der CDC an Cutter Laboratories vom 9. Juli 1982

Centers for Disease Control
Atlanta, Georgia 30333
9. Juli 1982

An: **L. G. Hershberger, Ph. D., Cutter Laboratories, Inc.**

Betreff: Pneumocystis carinii-Pneumonie bei Hämophilie-Patienten

Ich möchte Ihnen mitteilen, daß den Centers for Disease Control (CDC) in jüngster Zeit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A drei Fälle einer Pneumocystis carinii-Pneumonie gemeldet wurden.

Einer dieser Männer ist inzwischen verstorben, und die beiden anderen befinden sich in einem kritischen Zustand. Keiner der Patienten wies irgendwelche Anzeichen eines Grundleidens auf oder hatte eine mit solchen lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen verbundene Immunsuppressionstherapie erhalten. Immunologische in vitro-Untersuchungen ergaben eine schwere Funktionsbeeinträchtigung der zellvermittelten Immunität. Alle drei Patienten waren heterosexuelle weiße Amerikaner ohne vorherigen intravenösen Drogenkonsum. Alle drei hatten mindestens während der letzten fünf Jahre häufig Faktor VIII-Konzentrat erhalten. Bei keinem der Patienten ist bekannt, daß er Konzentrat aus derselben Charge wie einer der anderen Patienten erhalten hätte.

Während der letzten 12 Monate wurden den CDC bei Personen ohne Grundleiden über 440 Fälle lebensbedrohlicher opportunistischer Infektionen (vor allem PCP) und eines Kaposi-Sarkoms gemeldet. Die meisten dieser Fälle traten bei homosexuellen Männern, heterosexuellen Männern und Frauen, die i. v. Drogenkonsumentinnen waren sowie bei vor kurzem in die Vereinigten Staaten eingereisten Haitianern auf. Untersuchungen der Patienten ergaben Belege einer zellulären Immunfunktionsstörung. Auch wenn die Ursache dieser Störung der Immunfunktion unbekannt ist, wird die Möglichkeit eines übertragbaren Erregers angesprochen, und es werden Besorgnisse über eine eventuelle Übertragung durch Blutprodukte geäußert.

Weitere Einzelheiten zu diesen Fällen werden am 16. Juli 1982 im Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) veröffentlicht. Hämophiliepatienten betreuende Ärzte sollten auf das Auftreten dieser drei Fälle hingewiesen werden. Die CDC führen Überwachungsmaßnahmen durch und sammeln weitere Informationen, um die Bedeutung dieser Meldungen zu klären.

Fälle opportunistischer Infektionen oder einer vermuteten erworbenen Immunschwäche sollten über das Health Department Ihres Bundesstaats unverzüglich den CDC gemeldet werden. Anfragen und Meldungen sind an Bruce Evatt, M. D., Division of Host Factors, Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, Georgia, 30333 (Tel.: 404—329—3925) zu richten.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

(Unterschrift)

William H. Foege, M. D.
Assistant Surgeon General
Direktor

...

cc: Stellvertretender Gesundheitsminister, PHS
Direktor, FDA
Direktor, NIH
Regionalbüros

Dokument 7

FDA Talk Paper
T82—50
23. Juli 1982

Faye Peterson
(301) 443—3285

Pneumocystis carinii-Pneumonie bei Hämophiliepatienten

Die Ausgabe des Morbidity and Mortality Weekly Report der Centers for Disease Control vom 16. Juli enthielt einen Bericht über drei Fälle einer Pneumocystis carinii-Pneumonie unter den rund 10 000 Patienten mit schwerer Hämophilie in den USA.

...

Während der letzten 12 Monate wurden den Centers for Disease Control über 440 Fälle opportunistischer Infektionen — vor allem Pneumocystis carinii-Pneumonie — oder aber eines seltenen, Kaposi-Sarkom genannten Karzinoms, einer bisweilen auch bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr zu beobachtenden Krankheit, gemeldet ... Laboruntersuchungen bei vielen dieser Patienten ergaben unerklärlicherweise eine Immunschwäche. Weshalb sollte der genannte Personenkreis auf diese Weise beeinträchtigt sein? Niemand weiß dies genau, doch besagt eine der vorgeschlagenen Hypothesen, ein noch unbekannter Infektionserreger könne das Immunsystem dieser Homosexuellen und Drogenabhängigen geschwächt haben ...

... Während der letzten fünf Jahre hatten alle drei Patienten — wie die meisten Hämophilen — häufig Injektionen einer zur Therapie ihrer Krankheit verwendeten Blutplasmafraktion (Antihämophilie-Faktor, AHF) erhalten ...

...

Das Auftreten einer Pneumocystis carinii-Pneumonie bei diesen drei Patienten spricht in gewisser Weise für die Theorie, wonach ein unbekannter Infektionserreger (keines der bekannten Hepatitis-Viren) in AHF enthalten und an der Schwächung des Immunsystems beteiligt sein könnte, wodurch opportunistische Infektionen ermöglicht würden.

Die CDC bemühen sich um zusätzliche Informationen über diese drei Fälle und bittet, ähnliche Fälle zu melden.

...

Dokument 8

27. Juli 1982

Kurzbericht über die offene Sitzung des PHS-Ausschusses für opportunistische Infektionen bei Hämophiliepatienten

...

II. Aspekte der Diskussion

A. AIDS (und die Folgen des KS sowie von OI) tritt in mehreren Populationen auf — bei homosexuellen Männern, bei in jüngerer Zeit eingetroffenen Einwanderern aus Haiti sowie bei i. v. Drogenkonsumenten. Möglicherweise tritt es auch bei Hämophiliepatienten auf.

B. Wenn die bei drei Patienten mit Hämophilie festgestellte PCP den gleichen Prozeß darstellt, wie er auch bei anderen Personengruppen mit AIDS beobachtet wurde, erscheint eine Übertragung über Blutprodukte — in diesem Fall Faktor VIII-Konzentrat — denkbar. Ein solches Ergebnis würde die bestehende Hypothese stützen, wonach AIDS durch ein übertragbares Agens verursacht wird.

C. Auf der Sitzung wurden weitere, anscheinend ungewöhnliche Erkrankungen bei Hämophiliepatienten erwähnt, darunter Fälle eines Burkitt-Lymphoms, einer unerklärlichen Thrombozytopenie und möglicherweise noch weitere opportunistische Infektionen. Diese sind allerdings noch nicht ausreichend untersucht worden, um ihren Zusammenhang mit AIDS zu klären.

D. In den Vereinigten Staaten leben 11 000—15 000 Menschen mit einer Hämophilie unterschiedlichen Schweregrads. Die Morbidität und die Mortalität aufgrund von Hämophilie sowie die Lebensweise der Hämophiliepatienten haben sich in den letzten 30 Jahren grundlegend geändert. Diese Patienten werden entweder mit einem aus tiefgefrorenem menschlichem Plasma (fresh frozen plasma = FFP, Kryopräzipitat) abgeleiteten Produkt oder einem aus diesen Präzipitaten hergestellten Proteinkonzentrat behandelt, das als Antihämophilie-Faktor oder Faktor VIII bezeichnet wird. Diese Behandlung hat die Entwicklung von Heimtherapieprogrammen ermöglicht, die den Patienten ein normaleres Leben gestatten, darunter auch die Nutzung der gleichen Bildungsangebote und Berufschancen und die Verfolgung der gleichen Ziele wie die übrige Bevölkerung. Die jährliche Dauer des Krankenhausaufenthalts von an Heimbehandlungsprogrammen teilnehmenden Hämophilen ist deutlich zurückgegangen. (Spontan auftretende oder traumatisch bedingte) Blutungen sind immer noch die Haupttodesursache von Hämophiliepatienten.

E. Fast alle regelmäßig Faktor VIII oder Kryopräzipitat erhaltenden Patienten bekommen eine Virushepatitis B- und Non-A-Non-B- (NANB) Infektion. Die genannten Produkte übertragen nachweislich diese Infektionen. Wegen der Beschwerdefreiheit bzw. des geringeren Leidensdrucks von Hämophiliepatienten, die Faktor VIII-Konzentrat erhalten, überwiegen die Vorteile dieses Produkts aus der Sicht der Patienten die derzeit bekannten Risiken bei weitem.

F. Der in frischem Plasma normalerweise vorhandene Faktor VIII ist wärmeempfindlich und wird durch viele chemische oder physikalische Behandlungsformen inaktiviert. Es gibt fünf kommerzielle Hersteller von Faktor VIII-Konzentrat. Große Mengen an Faktor VIII-Konzentrat werden aus Plasmapools von 1 000—5 000 Spendern gewonnen. Die Spender kommen aus vielen sozialen Schichten. Der Großteil des Materials wird aus einem Pool bezahlter Spender in Plasmapheresezentren gewonnen. Hämophiliepatienten verbrauchen große Mengen an Faktor VIII (40 000 bis über 65 000 Faktoreinheiten pro Jahr) aus einer Vielzahl von Herstellungsvorgängen, was eine mögliche Exposition gegenüber Material von Tausenden von Spendern bedeutet.

G. Das Auftreten einer PCP bei drei Hämophiliepatienten ist umso beunruhigender, als vorher nichts auf ein häufiges Vorkommen dieser Infektion bei solchen Patienten hinwies. Die beiden Patienten, bei denen immunologische Untersuchungen vorgenommen wurden, wiesen eine ähnliche T-Zell-Anomalie wie andere Patienten anderer Hochrisikogruppen mit AIDS/KS auf. Keine bekannte intrinsische Immunstörung bei Hämophiliepatienten erlaubt oder fördert derartige opportunistische Infektionen.

III. Schlußfolgerungen und Empfehlungen

Unter den Teilnehmern bestand in folgenden Punkten allgemeine Übereinstimmung:

A. Schlußfolgerungen

1. Der pathologische Prozeß sollte als erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome = AIDS) bezeichnet werden. Das Kaposi-Sarkom und die verschiedenen opportunistischen Infektionen sind Folgeerscheinungen des AIDS-Zustands.

2. AIDS weist Merkmale auf, die auf eine infektiöse Ätiologie schließen lassen.

3. Ein erhöhtes AIDS-Risiko besteht für homosexuelle Männer, i. v. Drogenkonsumenten und unter vor kurzem in die USA eingewanderten Haitianern. Das kürzliche Auftreten einer PCP bei drei Patienten mit Hämophilie wirft die Frage auf, ob die bei diesen Patienten beobachtete Immunschwäche auf die gleiche Ursache wie bei anderen Patientengruppen mit PCP zurückzuführen ist. Der Erlangung von Informationen zur Klärung dieser Frage ist eine hohe Priorität einzuräumen.

4. Es ist zu ermitteln, ob bestimmte Blutprodukte, insbesondere Faktor VIII, Risikofaktoren für AIDS darstellen.

B. Hierzu unterbreiten wir folgende Empfehlungen:

1. Ein aktives Überwachungssystem sollte unverzüglich eingerichtet werden, um zu klären, ob bei Hämophiliepatienten andere verdächtige AIDS-Fälle (einschließlich OI, KS oder Lymphadenopathie) auftreten. Die CDC, die National Hemophilia Foundation und die Hämophilie-Behandlungszentren haben sich zur Zusammenarbeit bei der Errichtung dieses Systems bereit erklärt und schon damit begonnen.

2. Es werden dringend detaillierte Laboruntersuchungen benötigt, um Daten über die Immunkompetenz von Hämophiliepatienten zu gewinnen, die keinerlei Symptome einer opportunistischen Infektion zeigen. Außerdem kommt es darauf an, jeden Hämophiliepatienten, der als verdächtig angesehene Störungen aufweist (z. B. Thrombozytopenie, Burkitt-Lymphom, persistierende Lymphadenopathie usw.), schnell zu erkennen und zu testen.

3. Es ist dringend erforderlich, praxisnahe Techniken zur Verminderung oder zum Ausschluß von Infektionsrisiken durch Faktor VIII zu ermitteln. Mehrere experimentelle Methoden dieser Art werden zur Zeit geprüft. Eine Sitzung des FDA-Beratungsgremiums über Blut und Blutprodukte wird Anfang September stattfinden und soll zur Erörterung und Beurteilung dieser Ansätze dienen.

4. Zu diesen Fragen sollte weiterhin ein breites Meinungsspektrum beigesteuert werden, auch von Vertretern von Homosexuellengruppen, Hämophilenverbänden usw.

5. Es wurden Bedenken über die Hinlänglichkeit der Mittel geäußert, mit denen diese neuen Arbeiten, z. B. die aktive epidemiologische Überwachung und eingehende Laboruntersuchungen, gefördert werden sollen. Darüber hinaus eignen sich die bestehenden Bundeszuschüsse und Vertragsmechanismen nicht für eine schnelle Finanzierung dringlicher Probleme. So konnten die vertraglichen Mittel des National Cancer Institute für die AIDS-Forschung mindestens mehrere Monate lang den Forschern nicht zugänglich gemacht werden. Es wäre hilfreich, wenn das Ministerium schnell Mittel für die Förderung dieser Untersuchungen ausfindig machen könnte.

Dokument 9

Kurzbericht des Gesundheitsministeriums über die Sitzung der Arbeitsgruppe zur Ermittlung von Möglichkeiten zur Verhütung des erworbenen Immunschwächesyndroms vom 4. Januar 1983

...

II. Aspekte der Diskussion

A. AIDS bedeutet auch weiterhin ein schwerwiegendes öffentliches Gesundheitsproblem. Neben den zuvor beschriebenen Hochrisikogruppen (homosexuelle Männer, i. v. Drogenkonsumenten, vor kurzem eingereiste Haitianer usw.) besteht auch für Hämophiliepatienten ein erhöhtes AIDS-Risiko, vermutlich aufgrund der Einschleppung eines übertragbaren Erregers in Faktor VIII-Konzentrat. ...

B. ... Einige Teilnehmer zögerten, ohne Vorliegen zusätzlicher Belege die Hypothese zu übernehmen, daß AIDS durch Vollblut übertragen wird.

...

D. Der erzielte Konsens besagt, daß es wünschenswert wäre, Hochrisikospender auszuschließen, um das Risiko einer AIDS-Übertragung durch Blut und Blutprodukte zu verringern. Über die beste Methode hierfür konnte jedoch kein Konsens erreicht werden. Die wichtigsten Strategien sind folgende:

1. freiwilliger Verzicht potentieller Spender in den Hochrisikogruppen;

2. Ausschluß von Spendern auf der Grundlage ihrer Anamnese und/oder einer körperlichen Untersuchung zum Zeitpunkt der Spende, z. B. die Bejahung von Fragen wie „Haben Sie Sexualkontakt mit einem anderen Mann gehabt?", „Haben Sie früher Drogen gespritzt, oder tun Sie dies heute noch?", „Sind Sie Haitianer?" usw. Bei einer körperlichen Untersuchung könnten Patienten mit einer Lymphadenopathie usw. ausgeschlossen werden.
3. Verwendung einer „Ersatz"-Laboruntersuchung, eines Tests, der bei einem positiven Ergebnis mit Hochrisikogruppen für AIDS assoziiert ist.
4. Eine Kombination dieser Strategien.

Alle diese Strategien werden sich im Hinblick auf ihre Effektivität nur schwer beurteilen lassen.

...

G. Ersatz-Laboruntersuchungen haben den Vorteil, objektiv zu sein und sich an bereits für $HbsAg$ ausgewählten Proben durchführen zu lassen. Sie gewährleisten die Anonymität der Spender und sind bei der Ausschaltung potentieller AIDS-Überträger unter Umständen besonders effektiv. Sie haben den Nachteil, den Vorgang der Blutspende zu verteuern, zum einen wegen der Testkosten und der adminstrativen Gemeinkosten, zum anderen wegen des Verlusts bereits gesammelter Bluteinheiten. Darüber hinaus können sie für jeden abgelehnten AIDS-Überträger viele „normale" Spender als ungeeignet stigmatisieren.

Zum Beispiel gilt, wenn die Anwesenheit von Hepatitis B-Kernantikörpern als Ersatz-Laborscreeningtest herangezogen wird:

1. In der CDC-Musterdatei sind 90 % der bekannten, eindeutigen AIDS-Fälle anti-Hb_C-positiv und würden vom Blutspenden ausgeschlossen.
2. Rund 5 % aller freiwilligen Spender sind anti-Hb_C-positiv, obwohl dieser Zahlenwert von einem Blutspendezentrum zum anderen unterschiedlich ist. Diese Ergebnisse würden nach der Spende festgestellt, und die gesammelten Einheiten würden vernichtet werden müssen, soweit sie nicht sicher und praktikabel zu anderen Blutprodukten verarbeitet werden können.
3. Die Kosten des Tests könnten zu den Verarbeitungskosten hinzukommen. Der Verlust jeder vernichteten Einheit zieht weitere Ausgaben nach sich, und es könnten zusätzliche Gemeinkosten entstehen. Die Kosten der Verhütung einer unbekannten Zahl von AIDS-Fällen (und möglicherweise auch von Non-A-Non-B-Hepatitis-Fällen) sind nicht bekannt, doch kommt jeder dieser Fälle bei den direkten wie den indirekten Kosten sowie den immateriellen Kosten des Trauerns und Leidens sehr teuer.
4. Besorgnis wurde im Hinblick auf die Verfügbarkeit geeigneter Anti-Hb_C-Testmaterialien geäußert. Vorliegende Informationen lassen jedoch darauf schließen, daß einige Unternehmen bereits die Herstellung großer Mengen von Anti-Hb_C planen und daß die Nachfrage zu einem ausreichenden Angebot führen würde.
5. Wenn sich die Epidemiologie von AIDS ändert, könnten Hochrisikogruppen bei der Anti-Hb_C-Positivität niedrigere Raten aufweisen.
6. Diese zusätzliche Laboruntersuchung wird bei vielen Labors neue Schulungsmaßnahmen und Verfahrensweisen erforderlich machen.

H. Veränderungen der Blutverarbeitung könnten auch das Risiko einer AIDS-Übertragung verringern. Die FDA rechnet damit, daß innerhalb eines Jahres ein verbessertes Faktor VIII-Konzentrat zur Verfügung stehen wird. Dieses Produkt wird ausreichend wärmebehandelt, um das Hepatitis B-Virus zu inaktivieren und vermutlich auch andere übertragbare Erreger aus dem Fertigprodukt zu eliminieren. Obwohl vorläufige Daten über solche behandelten Faktor VIII-Materialien vermuten lassen, daß nur ein geringer Aktivitätsverlust auftritt, liegen noch keine detaillierten Angaben über höhere Kosten, die Produktverfügbarkeit und die Wahrscheinlichkeit einer Verminderung des AIDS-Risikos vor.

III. Schlußfolgerungen und Empfehlungen

A. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe vertraten verschiedene Organisationen, Regierungsstellen und Vereinigungen, die mit AIDS sowie Blut- und Plasmaspenden zu tun haben oder davon betroffen sind. Sie haben unterschiedliche Vorstellungen von

1. der Wahrscheinlichkeit, daß AIDS durch einen übertragbaren Erreger verursacht wird;
2. dem AIDS-Risiko aufgrund von Blutspenden (Vollblut wie gepooltes Plasma) und
3. dem besten Weg zur Festlegung veränderter Richtlinien für die Blutspendepraxis, dem Screening oder Testen bei Spendern und der Einschränkung der Spenderpopulation.

B. Der Arbeitsgruppensitzung gelang es, die neuesten Daten über AIDS sowie Blut/Blutprodukte vorzulegen und als Forum für die Darstellung unterschiedlicher Auffassungen zu fungieren. Damit konnten alle Teilnehmer weitere Einblicke gewinnen und erhielten einen Eindruck von einem außerordentlich komplexen Gesundheitsproblem.

C. Ich möchte empfehlen, daß jede Behörde des öffentlichen Gesundheitswesens (CDC, FDA, NIH) Musterempfehlungen zur AIDS-Prävention bei Hämophiliepatienten und anderen Empfängern von Blut und Blutprodukten an Dr. Jeffrey P. Koplan, Assistant Director for Public Health Practice, CDC, schickt. Anschließend sollten die drei

Behörden einheitliche Empfehlungen zu AIDS für Ihr Büro ausarbeiten.

Datum 6. Januar 1983

Von Donald P. Francis, M. D., D. Sc.

...

... Wenn die bisher erfaßten T4/T3-Prävalenzdaten die Vorform von AIDS widerspiegeln, könnten bereits ein Drittel bis die Hälfte der Hämophilen exponiert gewesen sein. Trotz dieses düsteren Bilds bei den Hämophilen sollten wir jedoch unser Möglichstes tun, um weitere Kontakte zu verhindern und auch zu Plasmaprodukten sollten Empfehlungen ausgegeben werden.

Die nachfolgenden Empfehlungen sollten, hoffentlich mit der Zustimmung der FDA, auch wenn diese nicht zwingend erforderlich ist, von den CDC verkündet werden:

... Alle Blut- und Plasmaspender sollten abgewiesen werden, wenn

...

5. sie ein anti-Hb_C-positives serologisches Testergebnis aufweisen.

Es liegen ausreichende Belege dafür vor, daß auf diese Weise über drei Viertel der AIDS-"infizierten" Spender ausgeschaltet werden können. Darüber hinaus werden rund 5 % der Blutspender in den USA abgewiesen und jede Einheit Blut oder Plasma um ca. 5 Dollar verteuert. Dies erscheint als geringer Preis für die Verhütung einer schweren Krankheit und einer potentiell gefährlichen Panik.

...

Ich gehe davon aus, daß diese Empfehlungen umstritten sind und daß die Unternehmen und die Blutbanken Einwände erheben werden. Wir sollten wohl Stellungnahmen dieser Kreise einholen und sie über unsere vor der Veröffentlichung stehenden Empfehlungen auf dem laufenden halten. Wollten wir jedoch auf ihre Zustimmung zu unseren Empfehlungen warten, würden wir dadurch nur die Gesundheit der Öffentlichkeit gefährden.

...

Dokument 10

The National Hemophilia Foundation
Strategietreffen von NHF und Industrie
Freitag, den 14. Januar 1983

Teilnehmerliste:

NHF Vorstand:
Nathan Smith, Präsident*)
Charles J. Carman, Vorsitzender*)
Donald Goldman*)

NHF Medizinische Ko-Direktoren
Louis M. Aledort, M. D.*)
Marvin S. Gilbert, M. D., MASAC Coordinator*)

NHF Medizinisch-Wissenschaftlicher Beirat
Leon W. Hoyer, M. D., Vorsitzender
Charles F. Abildgaard, M. D.*)
David Agle, M. D.*)
Willard Abe Andes, M. D.*)
Franklin Desposito, M. D.*)
Wahid Hanna, M. D.*)
Peggy Heine, M. S. W.*)
Margaret W. Hilgartner, M. D.*)
Peter H. Levine, M. D.*)
Jeanne M. Lusher, M. D.*)
Kurt Niemann, M. D.*)
John P. Olson, M. D.*)
Harold R. Roberts, M. D.*)

Medizinisch-wissenschaftlicher Beirat der kanadischen Hämophilie-Gesellschaft
Helen Strawczynski, Vorsitzende, Direktorin, Montreal Health Center*)

NHF Mitarbeiter
Alan P. Brownstein, Geschäftsführender Direktor*)
Patricia H. Webb, Direktor, Program and Chapter Development*)
Betty J. Greene, Admin. Assistant

Staatliche Behörden
Bruce L. Evatt, M. D., Direktor,*)
Division of Host Factors,
Center for Infectious Diseases,
Centers for Disease Control

Larry Hyla, M. P. H.*)
AIDS Project Coordinator
Center for Infectious Diseases,
Centers for Disease control

Amoz I. Chernoff, M. D.
Direktor, Division of Blood Diseases and Resources
National Heart, Lung and Blood Institute
National Insitutes of Health

Dennis Donahue, M. D.
Direktor, Division of Blood and Blood Products
Office of Biologics
Food and Drug Administration

Merle McPherson, M. D.
Direktor, Habilitative Services Branch
Office of Maternal and Child Health

Kommerzielle Hersteller

Alpha Therapeutic Company
Bruce Blomstrom, Senior Vize-Präsident, Sales and Marketing
William Hartin, Senior Vize-Präsident, Operations
Penny Carr, Vize-Präsidentin, Regulatory Affairs
Clyde McAuley, Medizinischer Direktor
David R. Zimmerman, Public Relations

American Blood Resources Association
Robert W. Reilly, Geschäftsführender Direktor
Joseph Rosen, Sera Tec Biologicals

Armour Pharmaceutical Company
Stephanie Beling, M. D.
Robert Johnson, Direktor, Regulatory Affairs
Karl Hansen, M. D., Medizinischer Direktor
Stuart Samuels, Vize-Präsident, Marketing and Sales

Cutter Laboratories
Steve Ojala, M. D., Direktor, Regulatory Affairs
Charles Stewart, Eastern Regional Sales Manager

Hyland Therapeutics Division Travenol Laboratories, Inc.
David Castaldi, Präsident
John Bacich, Direktor Biological Procurement
Mike Rodell, Ph. D., Vize-Präsident Regulatory Affairs and Quality Control

Immuno, Vienna, Austria
Hans J. Eibl, Chief Executive
Eugene Timm, Ph. D., Vize-Präsident

Nicht-kommerzielle Blutspendeeinrichtungen

Amerikanisches Rotes Kreuz
Fred Katz, M. D., Geschäftsführender Direktor, Blood Services
Doris Menache, M. D., Associate Director, Blood Services
Victor Schmidt, Associate Director, Blood Services

American Association of Blood Banks
Joseph Bove, M. D., Vorsitzender des Committee on Transfusion Transmitted Diseases
Dr. John Gorman, Direktor der Blood Bank New York University Medical Center

Kanadisches Rotes Kreuz
John Derrick, M. D., Advisor Regulatory Affairs and Good Manufacturing Practices

Council of Community Blood Centers
Johanna Pindyck, M. D., Vize-Präsidentin
Greater New York Blood Program
Martin Stryker, Ph. D., Direktor Quality Control Laboratory
Blood Derivatives Program New York Blood Center

Gäste
Richard A. Lipton, M. D., Direktor
Regional Comprehensive Hemophilia Diagnostic and Treatment Center Long Island Jewish/Hillside Medical Center

Chris Tsoukas, M. D., Clinical Immunologist
Montreal General Hospital

*) Kennzeichnet diejenigen, die an dem Vormittagstreffen der MASAC am Freitag, dem 14. Januar teilgenommen haben.

Dokument 11

National Hemophilia Foundation
Medizinisch-wissenschaftlicher Beirat
14. Januar 1983

Empfehlungen zur AIDS-Prävention bei Hämophiliepatienten

I. Empfehlungen für Hämophiliepatienten behandelnde Ärzte:

A. Es wird empfohlen, außer bei Vorliegen einer übergeordneten medizinischen Indikation, für die Behandlung von Patienten Kryopräzipitat zu verwenden:

. . .

Ähnliche Richtlinien sollten auf Patienten mit Faktor IX-Mangel angewandt werden, wenn anstelle von Konzentrat Fresh Frozen Plasma gegeben werden kann.

B. Die potentiellen Vor- und Nachteile von Kryopräzipitat im Vergleich zu Faktor VIII-Konzentrat in der Therapie der schweren Hämophilie A sind gegenwärtig ungeklärt und umstritten. Der Medizinisch-wissenschaftliche Beirat spricht zum

jetzigen Zeitpunkt keine spezifische Empfehlung aus, wird die Daten jedoch weiterhin überprüfen.

...

D. Alle Elektivoperationen sollten im Hinblick auf die möglichen Vor- oder Nachteile eines Aufschubs überprüft werden.

II. Empfehlungen für Hersteller von Faktor VIII-Konzentrat:

A. Es sollten ernsthafte Anstrengungen unternommen werden, Spender auszuschließen, die möglicherweise AIDS übertragen könnten. Dazu gehören:

1. die Ermittlung von Personen, die Gruppen mit einem hohen Risiko einer AIDS-Übertragung angehören, durch direkte Befragung; dies gilt vor allem für männliche Homosexuelle, i. v. Drogenkonsumenten und bis vor kurzem in Haiti wohnhafte Personen;
2. die Evaluierung und Durchführung (nach entsprechender Überprüfung) von Ersatz-Laboruntersuchungen, mit denen sich Personen mit einem hohen Risiko einer AIDS-Übertragung ermitteln lassen.
3. Darüber hinaus sollten die Hersteller kein Plasma von Blutspendezentren mehr verwenden, die sich auf Bevölkerungsgruppen mit beträchtlicher AIDS-Inzidenz stützen. Aus den epidemiologischen Daten wird deutlich, daß der Pool der ein AIDS-Übertragungsrisiko darstellenden Personen nicht im ganzen Land in dem gleichen Maße vorhanden ist und daß durch den Ausschluß von Spendern aus den „Hot Spots" viel erreicht werden könnte.

B. Die Anstrengungen zur beschleunigten Entwicklung von Verarbeitungsmethoden, die in Faktor VIII-Konzentraten potentiell vorhandene Viren inaktivieren, sollten fortgeführt werden.

...

E. Die Konzentrathersteller sollten den Ankauf von rückgewonnenem Plasma für Faktor VIII-Konzentrat bei Blutspendezentren, die nicht den in dem obigen Punkt II A aufgeführten Kriterien genügen, unverzüglich einstellen. Diese Kriterien sollten auch für die Produktion von Kryopräzipitat gelten.

...

III. Empfehlungen an regionale und kommunale Blutspendezentren:

A. Zentren in Regionen mit sehr niedriger AIDS-Inzidenz sollten die Kapazität für die Produktion von lokal und in anderen Regionen zu verwendendem Kryopräzipitat erhöhen.

B. Diese Zentren sollten die Möglichkeit prüfen, gefriergetrockenetes Kryopräzipitat aus kleinen Pools für die Hämophilietherapie herzustellen.

Dokument 12

Memorandum von Dr. Francis (CDC) vom 6. Januar 1983

Datum: 6. Januar 1983

Von: Donald P. Francis, M. D., D. Sc.

...

In der Sitzung am 4. Januar gelang es den Mitgliedern nicht, sich auf Empfehlungen für das zu dem gegenwärtigen Zeitpunkt beste Mittel zur Verringerung des Risikos einer durch Blut/Blutprodukte verursachten AIDS-Erkrankung zu verständigen. Ich halte es für sehr gut möglich, daß es in den nächsten zwei Jahren in unserem Land zu einigen transfusionsbedingten AIDS-Fällen und zahlreichen AIDS-Erkrankungen nach der Verabreichung von Faktor VIII kommen wird. Da die CDC jede Gelegenheit zu nutzen haben, um die Übertragung von AIDS auszuschließen, sollten sie nach meiner Meinung mit eigenen Empfehlungen aufwarten. Gerade bei Vollblut ist dies besonders wünschenswert, da eine Panik im Anschluß an die Entdeckung von auch nur 20 AIDS-Fällen nach Transfusionen wegen des nun unzureichenden Einsatzes von Blut zum Verlust von Menschenleben führen könnte. Für die Hämophilen könnte es nach meiner Befürchtung zu spät sein. Wenn die bisher erfaßten T4/T3-Prävalenzdaten die Vorform von AIDS widerspiegeln, könnten bereits ein Drittel bis die Hälfte der Hämophilen exponiert gewesen sein. Trotz dieses düsteren Bilds bei den Hämophilen sollten wir jedoch unser Möglichstes tun, um weitere Kontakte zu verhindern und auch zu Plasmaprodukten sollten Empfehlungen ausgegeben werden.

Die nachfolgenden Empfehlungen sollten, hoffentlich mit der Zustimmung der FDA, auch wenn diese

nicht zwingend erforderlich ist, von den CDC verkündet werden:

... Alle Blut- und Plasmaspender sollten abgewiesen werden, wenn

...

5. sie ein anti-Hb_C-positives serologisches Testergebnis aufweisen.

Es liegen ausreichende Belege dafür vor, daß auf diese Weise über drei Viertel der AIDS-"infizierten" Spender ausgeschaltet werden können. Darüber hinaus werden rund 5 % der Blutspender in den USA abgewiesen und jede Einheit Blut oder Plasma um ca. 5 Dollar verteuert. Dies erscheint als geringer Preis für die Verhütung einer schweren Krankheit und einer potentiell gefährlichen Panik.

...

Ich gehe davon aus, daß diese Empfehlungen umstritten sind und daß die Unternehmen und die Blutbanken Einwände erheben werden. Wir sollten wohl Stellungnahmen dieser Kreise einholen und sie über unsere vor der Veröffentlichung stehenden Empfehlungen auf dem laufenden halten. Wollten wir jedoch auf ihre Zustimmung zu unseren Empfehlungen warten, würden wir dadurch nur die Gesundheit der Öffentlichkeit gefährden.

Dokument 13

Cutter-Vermerk vom 6. Januar 1983 zum Atlanta-Meeting vom 4. Januar 1983

Cutter **6. Januar 1983**

für: alle, die Kopien erhalten
von: John Hink
Thema: AIDS-Treffen am 4. Januar bei den CDC in Atlanta

Kopien an:
Dr. K. Fischer*)
S. Ojala/C. Moore
E. Potere*)
R. Hein
R. Barden*)
J. Cherry
C. Turner*)
T. Monroe (Clayton)*)
E. Cutter
J. Ryan, et al.
M. Mozen*)
J. Lundblad/D. Schroeder
M. Sternberg*)
R. Schwartz/R. Rousell*)
J. Hjorth
W. Schaeffler*)

...

... Insbesondere wurde die Aufmerksamkeit gelenkt auf die acht oder zehn Bluter mit nachgewiesenem AIDS oder AIDS-Verdacht, bei denen vermutet wird, daß die Ursache die Infusion von Blutprodukten war, und die Frage, was unverzüglich veranlaßt werden sollte, um einen weiteren Anstieg dieser Zahlen zu verhindern.

...

Das Thema des Plasmas aus Gefängnissen wurde zweimal während des Treffens angesprochen ... aber die Frage wurde von Vertretern des PMA als unwesentlich für die Diskussion abgeblockt.

...

Die beiden ständig wiederkehrenden Vorschläge für Maßnahmen zur AIDS-Vorbeugung bei Blutern scheinen zu sein:

1. Die Durchführung einer Aufklärungskampagne zum Thema bei allen Homosexuellen ...
2. Die Durchführung von Anti-HBc-Untersuchungen aller Blut- und Plasmaspenden und der Ausschluß aller positiven Spenden von der Weiterverarbeitung in Transfusionsprodukte ...

...

Meine Empfehlung an Cutter:

1. Einführung eines Programms zur Aufklärung und zum freiwilligen Ausschluß der Hochrisiko-Spender bei allen Einrichtungen, von denen Cutter Plasma bezieht.
2. Ausschluß allen Plasmas von Zentren mit überwiegend homosexuellen Spendern (d. h. Anti-HBs-Plasma-Sammelstellen) von der Verwendung in Gerinnungsmitteln.
3. Keine außerordentlichen Maßnahmen in unseren zwei Vollzugsanstalten zu treffen ...

...

*) unter Beifügung der bei dem Treffen verteilten Unterlagen

Dokument 14

Cutter-Vermerk vom 17. Januar 1983 zum New York-Meeting vom 14. Januar 1983

Cutter **17. Januar 1983**

für: diejenigen, die auf der Liste stehen

von: S. J. Ojala

Betreff: Strategietreffen von National Hemophilia Foundation und Industrie zum Thema AIDS, 14. Januar 1983, New York City

W. F. Schaeffler	M. M. Sternberg
J. Hink	J. Hjorth
K. Fischer	J. Cherry
E. Cutter	J. N. Ashworth
R. Rousell	C. Turner
M. Mozen	R. Schwartz
J. Ryan	C. Patrick
G. Nakamura	J. Peterson
B. Barden	W. Johnson
B. Cole	B. Modersbach

...

Die bedeutenden Repräsentanten der Industrie kamen vor dem NHF-Treffen zusammen, um eine Konsens-Strategie festzulegen. Vertreter waren:

Bill Martin	— Alpha
Penney Carr	— Alpha
Mike Rodell	— Hyland
John Bacich	— Hyland
Joe Rosen	— Sera Tec
Clyde McAuley	— Alpha
Bruce Blomstrom	— Alpha
Dave Castaldi	— Hyland
Bob Johnson	— Armour
Bob Reilly	— ABRA

Den Hauptschwerpunkt bildete die Möglichkeit einer Empfehlung für weitere Plasmauntersuchungen, insbesondere auf Anti-Hepatitis B-Kernantigen. Rodell wies darauf hin, daß mit diesem Test rund 10 % aller potentiellen Spender ausgeschlossen würden, und begründete dies mit einer Reihe von Untersuchungen, die an den Hyland-Zentren durchgeführt wurden (6 % positiv in Duluth, 14 % in Spokane, 12 % in San Bernadino). Auch wies er darauf hin, daß wir damit auch alle für ISG herangezogenen Spender mit hohem Titer ausschließen würden. Wir einigten uns darauf, Tests grundsätzlich zu unterstützen, jedoch bis zum Vorliegen eines spezifischeren Tests abzuwarten. Donahue (FDA) kann sich weder für Anti-HBc noch für Lymphozyten-Zählungen besonders begeistern, da diese zu wenig spezifisch und selektiv sind.

...

Wir besprachen die weitergehenden Folgen eines Umstiegs auf kleine Poolgrößen ... Was die Wirtschaftlichkeit dieses Verfahrens betrifft, sind die Aussichten ziemlich entmutigend.

...

Rodell ist der Ansicht, daß die FDA ihr wärmebehandeltes Produkt zulassen wird, da es nach den vorliegenden Daten den Ausbruch von Hepatitis B um 4 bis 10 Monate verzögert. Bei Alpha hat man noch nicht mit den Tests an Schimpansen begonnen, und bei Armour verläßt man sich anscheinend weitgehend auf DDAVP. Sowohl Alpha als auch Hyland nehmen AIDS **sehr** ernst.

Dokument 15

Aus: Science v. 21. Januar 1983

Nachrichten aus der Forschung

Gesundheitsbeamte suchen nach Wegen, um AIDS aufzuhalten

Vor kurzem beschäftigte sich ein Workshop mit den Möglichkeiten, eine Ausbreitung der neuen Immunkrankheit zu verhindern — eine einfache Lösung ist wenig wahrscheinlich

Für den 4. Januar luden die Centers for Disease Control (CDC) in ihre Zentrale in Atlanta zu einem Workshop ein, um die Möglichkeiten zu prüfen, die Ausbreitung der als erworbenes Immunschwäche-Syndrom oder kurz AIDS bezeichneten neuen Krankheit aufzuhalten. Hauptdiskussionsthema war die Möglichkeit, daß die Krankheit, an der innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnostizierung unter Umständen bis zu 70 % der Patienten sterben, durch Blut und Blutprodukte weiterverbreitet werden könnte.

Die CDC meldeten vor kurzem, daß für Hämophile ein hohes Risiko einer AIDS-Erkrankung besteht, die

durch einen Erreger in den von ihnen genommenen Blutgerinnungsfaktor-Präparaten übertragen werden kann (Science, 7. Januar, S. 42).

...

Außer auf den Gerinnungsfaktoren lastet jedoch auch auf Blutprodukten ein Verdacht ...

... Thomas Spira von den CDC weist darauf hin, daß zwischen dem Zeitpunkt des Kontakts mit dem Erreger und dem Auftreten von AIDS eine lange Latenzzeit von einem Jahr oder noch mehr bestehen kann. Anders ausgedrückt gibt es zwar zur Zeit keine eindeutigen Belege für einen Zusammenhang zwischen ganz gewöhnlichen Bluttransfusionen und der Übertragung der Krankheit, doch ist es zu früh, um eine solche Verbindung auszuschließen.

...

Die Ernsthaftigkeit der Bedrohung durch eine AIDS-Übertragung auf dem Wege über Blutprodukte und was, wenn überhaupt, in der derzeitigen ungewissen Situation getan werden sollte, bleiben für die Workshop-Teilnehmer knifflige Fragen. Nicht jeder ist mit der von den Beamten der CDC und vielen anderen Untersuchern akzeptierten Schlußfolgerung einverstanden, daß AIDS durch einen Infektionserreger, vermutlich ein Virus, verursacht wird, der Blutprodukte kontaminieren könnte. Louis Aledort, der medizinische Direktor der National Hemophilia Foundation, erklärt: „Ich glaube, hier wird zu schnell der Schluß gezogen, es handele sich um ein übertragbares Agens. Ich kann das nicht ausschließen, aber Daten darüber gibt es noch nicht." Aledort hängt eher der Auffassung an, daß Hämophile wie auch Homosexuelle und intravenöse Drogenkonsumenten wegen ihres Kontakts mit einer Vielzahl fremder Antigene eine gewaltige Antigenstimulation erfahren, die ihr Immunsystem nachhaltig verschleißt.

Dennoch sprachen sich viele Teilnehmer wegen der Schwere der AIDS-Krankheit für die Einführung von Maßnahmen aus, um Menschen, die möglicherweise einen Infektionserreger in sich tragen, von Blut- oder Plasmaspenden fernzuhalten. Die Frage lautet nur, wie dies geschehen soll, vor allem in Anbetracht der langen Latenzzeit der Krankheit und der Möglichkeit, daß viele Menschen, die nicht das Vollbild von AIDS aufweisen, eine leichtere Form haben oder symptomfreie Träger eines Infektionserregers sein könnten.

Die Aufforderung an Angehörige von Hochrisikogruppen, freiwillig auf das Blutspenden zu verzichten, stellt einen verhältnismäßig unumstrittenen Ansatz dar, auch wenn dadurch wohl nicht alle potentiellen Überträger ausgeschlossen werden könnten. Der automatische Ausschluß aller Mitglieder von Hochrisikogruppen ist eine weitere Möglichkeit, auch wenn diese Maßnahme den Nachteil hat, alle männlichen Homosexuellen zu stigmatisieren, obwohl nur ein Teil von ihnen — die sexuell extrem promisken Homosexuellen — einen AIDS-Erreger übertragen dürften. Frühere und derzeitige Konsumenten intravenös verabreichter Drogen, die Hepatitisüberträger sein können, und Hämophile werden jetzt schon ausgeschlossen. Potentielle Spender können auch bei einer körperlichen Untersuchung oder im Rahmen einer Anamnese einem Screening auf AIDS-Symptome unterzogen werden.

Schließlich kann auch das Blut selbst einem Screening unterworfen werden. Da der Erreger noch nicht identifiziert ist, müßte ein „Erregersurrogat" als Marker der AIDS-Infektiosität verwendet werden. Am besten eignet sich hierfür ein Antikörper des Kernantigens des Hepatitis B-Virus. Spira zufolge würden bei einem Test von Spenderblut im Hinblick auf diesen Antikörper rund 90 % der Spender entdeckt werden können, die einen AIDS-Erreger übertragen könnten, darunter auch Personen mit dem Vollbild der AIDS-Erkrankung, solche mit einer leichteren Symptomatik und Angehörige von Hochrisikogruppen.

...

Zur Zeit sehen sich Hämophile, die einen Gerinnungsfaktor benötigen, einer unsicheren Lage gegenüber. Oscar Ratnoff, ein Hämophiliespezialist der University Hospitals in Cleveland, meint, daß sie ihr Risiko durch Verwendung von Gerinnungsfaktor-Kryopräzipitat anstelle eines Konzentrats minimieren könnten ...

... Dennis Donohue vom Bureau of Biologics der Food and Drug Administration zufolge sind Bemühungen im Gange, durch Entfernung oder Inaktivierung kontaminierender Viren ein sichereres Gerinnungsfaktorkonzentrat herzustellen.

Die größte aller Fragen bleibt jedoch: Was ist die Ursache von AIDS? Donald Armstrong vom Memorial Sloan-Kettering Cancer Center bringt die Hoffnung zum Ausdruck, daß sich die Untersucher nicht von der Beantwortung dieser Frage ablenken lassen. „Ich zweifle nicht daran, daß es sich hierbei um eine Infektionskrankheit handelt", erklärte er. „Ich glaube, wir müssen den Erreger finden. Ein Erregersurrogat reicht nicht aus." — Jean L. Marx

Dokument 16

Schreiben des Amerikanischen Roten Kreuzes vom 29. 12. 1982:

...

Das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS) ist eine schwere Krankheit, die durch das Auftreten eines seltenen Karzinoms (Kaposi-Sarkom) und/oder eine die Immunabwehr überwältigende Infektion durch Erreger gekennzeichnet ist, die mittelstark bis stark auf eine Schwächung des zellulären Immunsystems hinweisen. Um als regelrechter Fall gelten zu können, muß das Syndrom ohne zugrunde liegende Ursachen einer Immunschwäche auftreten. Bisher wurden rund 800 Fälle diagnostiziert. Die derzeitige Mortalität beträgt 40 %, doch nähern sich die Zwei-Jahres-Überlebensraten dem Wert Null. Die Krankheit bereitet den Bluttransfusionsdiensten große Sorgen, da die zur Zeit vorliegenden Informationen sehr darauf hindeuten, daß AIDS durch Blut, Blutbestandteile und Faktor VIII übertragen werden kann.

...

Dokument 17

Arztinformation zu Koate, dem von Cutter vertriebenen Faktor VIII-Präparat, vom März 1983

14—7650—002
(März 1983)

(Humaner) Antihämophilie-Faktor
Koate®

Zur Erörterung des Hepatitisrisikos siehe die Abschnitte „Beschreibung" und „Warnhinweis"

Beschreibung

(Humaner) Antihämophilie-Faktor, Koate®, ist ein stabiles, gereinigtes Trockenkonzentrat des humanen Antihämophilie-Faktors (Faktor VIII, AHF, AHG), das zur therapeutischen Verwendung bei der klassischen Hämophilie (Hämophilie A) bestimmt ist.

...

Dieses Produkt wurde aus großen Pools venösen Humanplasmas hergestellt, die von zahlreichen bezahlten Spendern stammen. Jede einzelne Plasmaeinheit und jede Charge des Endprodukts wurde unter Verwendung eines in den USA auf Bundesebene zugelassenen und auch in der dritten Generation noch empfindlichen Tests für nichtreaktiv auf Hepatitis B-Oberflächenantigen (Hbsag) befunden. Leider schließt dieser Test das Vorhandensein von Hepatitisviren nicht aus. Siehe Warnhinweis.

Keine bekannte Laboruntersuchung vermag die Gewißheit zu bieten, daß aus Humanplasma gewonnene Produkte keine Hepatitis übertragen.

...

Warnhinweis

Koate®-Konzentrat ist eine gereinigte und getrocknete Fraktion von gepooltem Plasma, das von einer Vielzahl bezahlter Spender stammt. Es ist von dem Vorhandensein von Hepatitisviren auszugehen, und die Gefährdung durch die Verabreichung von Koate-Konzentrat sollte gegen die medizinischen Folgen eines Verzichts darauf abgewogen werden, insbesondere bei Personen mit wenigen vorherigen Transfusionen von Blut oder Blutprodukten.

Kasper und Kipnis sind zu dem Schluß gelangt, daß Personen mit geringem Kontakt mit Blutprodukten nach der Einführung von Gerinnungsfaktorkonzentraten, wie z. B. dieses Produkts, ein hohes Risiko tragen, eine Hepatitis zu bekommen. Für diese Patienten, vor allem solche mit leichter Hämophilie, empfehlen sie von einem einzigen Spender stammende Produkte. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie dagegen, die bereits zahlreiche Infusionen von Blut oder Blutprodukten erhalten haben, ist das Hepatitisrisiko nach ihrer Einschätzung gering. Sie glauben, daß die Gerinnungsfaktorkonzentrate die Therapie der schweren Hämophilie so sehr verbessert haben, daß diese Produkte geeigneten Patienten nicht vorenthalten werden sollten.

...

Dokument 18

Schreiben des Vorsitzenden des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der NHF, Dr. Hoyer, an Dr. Koplan (CDC) vom 6. Januar 1983

6. Januar 1983

Sehr geehrter Herr Koplan,

... Ihrem Wunsch entsprechend habe ich meine Schlußfolgerungen zu den Reaktionen zusammengefaßt, die das Risiko für Hämophiliepatienten begrenzen können. ...

I. Die Hersteller von Faktor VIII-Konzentrat

A. Sorgfältige Beachtung des Ausschlusses von Spendern, die AIDS übertragen könnten.

1. Bemühungen um die Ermittlung von Personen, die Gruppen mit einem hohen Risiko einer AIDS-Übertragung angehören, durch direkte Befragung. Die Anstrengungen der Alpha Corporation sind in dieser Hinsicht angemessen.
2. Einleitung von Ersatzlaboruntersuchungen, mit denen sich Personen mit einem hohen Risiko einer AIDS-Übertragung ermitteln lassen. Die Kombination von ALT-Tests und Antihepatitis-Kernantigen ist zwar nicht vollkommen, stellt jedoch einen brauchbaren Ansatz dar, der sich in baldiger Zukunft verwirklichen läßt. Es sind Bemühungen um befriedigendere Laboruntersuchungen zu unternehmen.

...

II. Regionale und kommunale Blutspendezentren

A. Zentren in Regionen mit hoher AIDS-Inzidenz sollten ihre Bemühungen fortsetzen, eine AIDS-Übertragung durch Ersatzlaboruntersuchungen und/oder andere von ihnen entwickelte Methoden zu verhüten.

Plasma aus diesen Zentren sollte so fraktioniert werden, daß eine AIDS-Übertragung unwahrscheinlich ist, z. B. in Albumin und Gammaglobulin.

B. Zentren in Regionen mit sehr niedriger AIDS-Inzidenz

1. Steigerung der Kapazität zur Herstellung von Kryopräzipitat für die lokale Verwendung und den Einsatz in anderen Regionen.
2. Prüfung der Möglichkeit der Herstellung gefriergetrockneter Kleinpool-Konzentrate für die Hämophilietherapie.

...

Haben Sie vielen Dank für die Prüfung dieser Anregungen.

Mit besten Wünschen und
freundlichen Grüßen

(Unterschrift)

Leon W. Hoyer, M. D.
Professor der Medizin
Kodirektor der Abteilung für Hämatologie/Onkologie

...

Dokument 19

28. Januar 1983
Empfehlungen der American Blood Resources Association (ABRA) zu AIDS und der Abweisung von Plasmaspendern

Die American Blood Resources Association (ABRA) empfiehlt ihren Mitgliedsunternehmen, die an der Sammlung von Plasma für die Herstellung bestimmter Produkte, die zur Behandlung der Hämophilie, eines Gerinnungsfaktormangels, verwendet werden, folgende Maßnahmen zu ergreifen, um Plasmaspender auszuschließen, die zu den Kategorien gehören könnten, für die ein hohes Risiko des

erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS) festgestellt wurde.

...

Die American Blood Resources Association vertritt den kommerziellen Plasmapheresesektor in den Vereinigten Staaten, der alljährlich 10 Millionen Plasmapheresemaßnahmen vornimmt, was der Hälfte sämtlicher Blutspenden in den USA entspricht. Der ABRA liegt sehr daran, daß möglichst schnell Maßnahmen für ein Screening von Plasmaspendern ergriffen werden, um die Möglichkeit einer AIDS-Übertragung möglichst gering zu halten ...

Die Empfehlungen der ABRA zielen vor allem auf drei Bereiche ab: 1. Aufklärung der Spender; 2. Spenderscreening und 3. Ersatz-Laboruntersuchungen.

...

Beim Spenderscreening empfiehlt die Vereinigung, die Spender dazu zu verpflichten, die Informationen über AIDS durchzulesen und zu bestätigen, daß sie keiner der ermittelten Hochrisikogruppen angehören, und Angehörige von Hochrisikogruppen von der Plasmaspende auszuschließen. Darüber hinaus sollten die Anamnese und die Untersuchung kontinuierlich um die Frage ergänzt werden: „Haben Sie AIDS oder enge Berührung mit jemandem mit AIDS?" Allen Spendern sollten Fragen gestellt werden, mit denen das Vorkommen von nächtlichen Schweißausbrüchen, unerwartetem Gewichtsverlust, unerklärlichem Fieber, Lymphadenopathie oder Kaposi-Sarkom ermittelt werden kann. Personen mit diesen Symptomen sollten ohne nähere ärztliche Untersuchung nicht zur Plasmaspende zugelassen werden.

Im Hinblick auf zusätzliche Laboruntersuchungen empfiehlt die Vereinigung, zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Tests in großem Maßstab einzuleiten ...

... Die Vereinigung übermittelt diese Empfehlungen anderen nationalen und internationalen Organisationen, die mit Spenderstandards und der Qualität von Blut und Blutprodukten befaßt sind. ... Deshalb ist die ABRA-Führung der Ansicht, daß alle Spender, ob sie nun an Plasmaphereseprogrammen teilnehmen oder freiwillig Blut spenden, einem Screening unterzogen werden sollten, um Personen auszuschließen, die den Hochrisikogruppen für AIDS zuzurechnen sind.

...

Dokument 20

Empfehlungen vorübergehender Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung des erworbenen Immunschwächesyndroms durch das Gesundheitsministerium der USA vom 4. März 1983

HHS News v. 4. März 1983

...

Der Public Health Service empfahl heute vorübergehende Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung des erworbenen Immunschwächesyndroms. ...

„Seit Juni 1981 wurden über 1100 Fälle des Syndroms gemeldet, und mehr als 400 dieser Patienten sind inzwischen gestorben," erklärte der stellvertretende Gesundheitsminister Dr. Edward N. Brandt Jr. „Die vorliegenden Informationen lassen darauf schließen, daß AIDS durch einen übertragbaren Erreger verursacht wird," setzte er hinzu.

...

„Unsere Empfehlungen sind vorsichtige und vorübergehende Maßnahmen, die das Risiko der Infektion durch und der Übertragung von AIDS vermindern dürften, während der Public Health Service und andere Gruppierungen weiterhin bemüht sind, die Ursache der Krankheit zu ermitteln und damit auch spezifische Möglichkeiten zu ihrer Verhütung zu finden," führte Dr. Brandt aus.

Die Empfehlungen des Public Health Service lauten wie folgt:

1. Sexuelle Kontakte mit Personen, die bekanntermaßen oder möglicherweise AIDS-krank sind, sollten vermieden werden. Angehörige von Hochrisikogruppen*) sollten sich darüber im klaren sein, daß sich bei wechselnden Sexualpartnern die Wahrscheinlichkeit erhöht, AIDS zu bekommen.

2. Als vorübergehende Maßnahme sollten Angehörige der Gruppen mit erhöhtem AIDS-Risiko von Plasma- und/oder Blutspenden Abstand nehmen.
   ...

*) Folgende Personenkreise sind als Hochrisikogruppen anzusehen: ... Patienten mit diagnostiziertem AIDS; Sexualpartner von AIDS-Patienten; Personen mit auf AIDS hindeutenden objektiven und subjektiven Symptomen; sexuell aktive Homosexuelle oder bisexuelle Männer mit mehreren Partnern; haitianische Einwanderer in die USA; frühere oder gegenwärtige i. v. Drogenkonsumenten sowie Sexualpartner von Personen mit hohem AIDS-Risiko.

...

... Es handelt sich hierbei um eine vorübergehende Maßnahme zum Schutz der Empfänger von Blut und Blutprodukten, bis spezifische Laboruntersuchungen zur Verfügung stehen.

...

5. Die Arbeiten an der Entwicklung sichererer Blutprodukte zur Verwendung von Hömophiliepatienten sollten fortgesetzt werden.

...

Dokument 21

Empfehlungen vorübergehender Maßnahmen zur Verhütung der Übertragung des erworbenen Immunschwächesyndroms durch das Gesundheitsministerium der USA vom 25. März 1983

HHS NEWS v. 25. März 1983

Der stellvertretende Gesundheitsminister Dr. Edward N. Brandt Jr. empfahl heute, Plasmazentren und Blutbanken im ganzen Land sollten mit der Einführung von Methoden beginnen, um das Risiko der Übertragung des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS) durch Plasma, Blut oder Blutprodukte zu verringern.

...

„Die Richtlinien, die wir empfehlen, sollen als Übergangsmaßnahmen zum Schutz der Empfänger von Plasma, Blut oder Blutprodukten dienen, bis spezifische Laboruntersuchungen für ein AIDS-Screening von Blut zur Verfügung stehen. Sie setzen die Empfehlungen des U.S. Public Health Service vom 4. März um."

...

Plasma von Spendern, die im Verdacht stehen, ein erhöhtes AIDS-Übertragungsrisiko zu bedeuten, sollte nicht in Derivate fraktioniert werden, die Infektionskrankheiten übertragen könnten, wie z.B. Antihämophilie-Faktor, können jedoch für die Herstellung von Albumin, Plasmaproteinfraktion, Globulin oder nicht zur Injektion bestimmter Diagnostika verwendet werden.

...

Obwohl die Ursache von AIDS nicht bekannt ist, glauben Forscher, daß die Übertragung durch einen Infektionserreger erfolgt.

...

Dokument 22

Schreiben Cutter an Dr. Janco, Vanderbuilt University Hospital, vom 16. Februar 1983

Cutter **16. Februar 1983**

Sehr geehrter Herr Dr. Janco,

Carole Guthrie, Ihre Cutter-Kundenbetreuerin hat mich darum gebeten, Ihnen zu schreiben, welche Schritte Cutter unternimmt, um die Plasmagewinnung von potentiellen AIDS-Trägern auszuschließen.

Zuerst will ich betonen, daß wir keine Plasmagewinnungszentren in den vier großen Städten haben, in denen AIDS am stärksten um sich greift ...

Ab nächster Woche werden alle Spender reihenmäßig und sorgfältig darauf untersucht, ob sie in eine der Hochrisikogruppen fallen ...

...

Alle Spender werden weiterhin auf ihre Krankheitsgeschichte abgefragt und von einem Arzt untersucht, und jede Krankheitsgeschichte, die auf AIDS hindeutet, sowie jedes Untersuchungsergebnis mit ähnlichen Hinweisen werden besondere Beachtung finden. ... Bei **jedem** Besuch werden das Gewicht, die Temperatur usw. auf Anomalien untersucht werden, und alle männlichen Spender werden vierteljährlich oder, wenn die Anamnese und/oder die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung dies als geboten erscheinen lassen, auch öfter eingehend körperlich un-

tersucht werden. Ersatz-Laboruntersuchungen werden erwogen, und wir arbeiten weiter an einer Methode zur Pasteurisierung der Gerinnungsfaktoren. Wir wissen, daß hierdurch jedes vorhandene Hepatitisvirus inaktiviert wird, und sollte AIDS viralen Ursprungs sein, müßte es logischerweise eliminiert werden.

Wir versichern Ihnen, sehr geehrter Herr Dr. Janco, daß Cutter tief besorgt ist über dieses Problem, und wir werden weiterhin jeden Weg beschreiten, der sich uns eröffnet bei dem Versuch zu gewährleisten, daß potentielle AIDS-Virusträger aus dem Spenderpool ausgeschlossen werden. Sobald neue Informationen über diese Situation vorliegen, werden sie unverzüglich in das Verfahren aufgenommen.

. . .

gez. G. M. Akin, M. D.
Direktor der Medizinischen Dienste

Dokument 23

Sitzungsprotokoll Cutter vom 29. März 1983 bezüglich Durchführung einer Reihe von Szenarien im Hinblick auf die Entwicklung von AIDS durch eine Projektgruppe

. . .

Die Sitzung wurde durch P. DeHart eröffnet, der Frank Schnabel, den Präsidenten des Weltverbands der Hämophilen, und Dr. Shelby Dietrich, den Direktor des Hemophilia Center im Orthopaedic Hospital, den versammelten Cutter-Mitarbeitern vorstellte. Das Ziel der Veranstaltung war die Sammlung der kollektiven Vorstellungen der Anwesenden, um Cutter Laboratories als kommerziellem Anbieter von AHF-Konzentraten die Unterstützung des Weltverbands der Hämophilen und des Orthopaedic Hospital bei dem Umgang mit dem AIDS-Problem im Rahmen konzertierter Anstrengungen zu ermöglichen.

Frank Schnabel eröffnete die Diskussion mit der Feststellung, das Ziel der Veranstaltung bestehe in der Erörterung des schwerwiegenden AIDS-Problems auf nationaler und internationaler Ebene und der Entwicklung von Ideen für effektives Handeln in diesem Bereich.

Wir müssen Informationen bereitstellen, um den in Europa vorherrschenden Fehlinformationen entgegentreten zu können. Obwohl die Berichte von Land zu Land verschieden ausfallen, ist die einschneidendste Reaktion auf das AIDS-Problem in den Niederlanden erfolgt, wo die Situation von Ärzten, die das niederländische Ministerium davon überzeugten, die Einfuhr von AHF-Produkten verbieten zu müssen, stark politisiert worden ist.

. . .

Herr Schnabel legte seine Vorstellung von einer strategischen Planung vor, die in der Durchführung einer Reihe von fünf Szenarien besteht, die von einem CDC-Szenario mit der pessimistischsten Sicht der Dinge bis zu einem optimistischeren Szenario in Analogie zur Hepatitis reicht, bei dem die Entwicklung im Falle von AIDS ähnlich wie vor einigen Jahren bei der Hepatitis ablaufen würde.

Herr Schnabel erklärte, die Szenarienmethode sei zukunftsbezogen: Es wird keine Tatsachenfeststellung vorgenommen, sondern eine Reihe alternativer Möglichkeiten vorgelegt. Die Szenarien sollten die Form eines jeweils rund einseitigen Abrisses haben und nicht mehr als fünf oder sechs an der Zahl sein.

. . .

W. Ewald setzte hinzu, das AIDS-Problem spiele den Kritikern der Pharmaindustrie in Europa in die Hände, da deren Argumentation laute, die Rot-Kreuz-Organisationen (vor allem in den kleineren europäischen Ländern) lieferten genügend Blutprodukte und seien nicht auf ausländische Pharmaunternehmen angewiesen, die ihre Produkte dort verkaufen. Daher die Artikel, die wir zum Beispiel im SPIEGEL über Blutsammelmethoden in Drittweltländern, bei Armen usw., lesen können.

. . .

Dr. J. N. Ashworth erstattete eine kurzen Bericht über seine WHO-Sitzung letzte Woche in Genf. AIDS war nur ein Thema der Sitzung. Dr. Ashworth sprach über den I. S. B. T. Code of Ethics, der sich auf die Sammlung von Blutspenden und auf Blutbestandteile bezieht und den Verhaltenskodex, der von unserer Branche verfaßt wurde und sich mit Plasmapherese und Fraktionierung beschäftigt. Er teilte außerdem mit, daß die WHO vorhat, innerhalb eines Jahres eine Experten-Ausschußsitzung über AIDS einzuführen.

Dokument 24

Dokumentation über einen Workshop der AIDS-Szenario-Projektgruppe bei Cutter am 8. August 1983

Cutter

An: Vertrieb Datum: 9. August 1983

Betreff: AIDS-Szenario

In der Anlage finden Sie:

1. Dokumentation über unseren 90minütigen Workshop am 8.8.
2. AIDS-Szenario/Projektorganisation
3. Abriß der Projekte nur für diejenigen, die ihn noch nicht bekommen haben

Die nächsten Schritte und der Zeitrahmen werden durch ein kleines Team ausgearbeitet werden.

(Unterschrift)
D. Buchner

Verteiler:

W. F. Schaeffler
J. A. Akers
J. N. Ashworth
R. L. Cole
T. L. Cooper
M. Duffy
W. Ewald
K. H. Fischer
J. H. Hink
J. V. Hjorth
T. M. Johnson
R. J. Modersbach
S. J. Ojala
C. F. Patrick
J. D. Ryan
R. S. Schwartz
M. M. Sternberg
C. F. Treppa
C. K. Turner

AIDS-Szenario — Workshop am 8. 8. 1983

Wahrscheinlichkeitsschätzungen 1985/88

0 % = völlig unwahrscheinlich
100 % = mit Sicherheit zu erwarten

Ereignis	1985	1988
(22) Plasmaprodukte verboten	5%	20%
(7) AIDS hängt mit allen Plasmaprodukten zusammen	5-25%	5-25%
(11) Konkurrenz läßt die Plasmaprodukte von Cutter überholt erscheinen	50%	50%
(14) Nichtplasma-Ersatzprodukte	5%	60%
(10) Eingreifen der US-Bundesregierung	15%	60%(+)
(4) Mitarbeiter bekommen AIDS	10-25%(+)	50%(+)
(1) Erhöhte Inzidenz	80%(+)	80%
(18) Rückgang des internationalen Absatzes	100 %	100 %
(21) Eingeschränkte Entwicklung neuer Plasmaprodukte	20—60%	50%
(9) Haftung/Prozesse	100%	100%
(3) Angebotsrückgang	50%	75 %

Detaillierte Angaben hierzu siehe die nächsten Seiten/Ziffern.

Wegen AIDS möglicherweise eintretende Ereignisse (Auswirkungen auf Geschäft von Cutter/ Evaluierung in Klammern)

1) Erhöhte Inzidenz (4)
   AIDS breitet sich weiter geometrisch aus
   AIDS nimmt unter den Hämophilen schnell zu, z. B. 1984 10 % betroffen
   AIDS breitet sich auf die Gesamtbevölkerung aus
   AIDS breitet sich schnell auf die **gesamte** Bevölkerung aus
   AIDS breitet sich auf Gruppen mit „niedrigem Risiko" aus
   Die gesamte Weltbevölkerung bekommt AIDS. Alle sterben innerhalb von 13 Monaten. Große Katastrophe.
2) Verminderter Beutelverkauf — Spenderangst hält an (-)
3) Angebotsrückgang (2)
   Keine Veränderung der derzeitigen Situation AUSSER: Plasmaspenden gehen zurück
   90 % der Plasmaspender nehmen aus Angst vor AIDS nicht mehr an Bluterprogrammen teil. Cutter leidet unter Plasmamangel.
   Plasmamangel wird durch Angst der Spender verursacht
4) Mitarbeiter bekommen AIDS (5)
   F+E-Mitarbeiter bekommen AIDS
   Mehrere Cutter-Mitarbeiter bekommen AIDS. Andere lehnen die Arbeit mit Plasma ab. Programm zur Gewährleistung der Sicherheit erforderlich.
   Mitarbeiter der Plasmafraktionierung überall auf der Welt bekommen AIDS
   Plasmamitarbeiter lehnen jede weitere Tätigkeit ab
5) Keine Fortschritte bei der AIDS-Ursache
   Während der nächsten 12—24—36 Monate keine Diagnose möglich

Keine Diagnose, keine Heilung: Die Verwendung von Faktor VIII geht ständig zurück
Die Verwendung von AHF geht für 5 oder mehr Jahre zurück
Koate-Verwendung auf Dauer um 25 % vermindert
AIDS-Ursache weitere 5 Jahre lang nicht ermittelt
Neue Cutter-Produkte so gut, daß weder Vertrieb noch Marketing erforderlich

6) Andere Therapien (-)
Wissenschaftlich nachgewiesener Zusammenhang zwischen Plasmagerinnungsprodukten und AIDS. Ersatz durch andere Therapien.
„Kryopräzipitat" als einzige Möglichkeit der Hämophiliebehandlung.

7) AIDS in Verbindung mit sämtlichen Plasmaprodukten (9)
Es wird festgestellt, daß AIDS übertragbar ist durch: Albumin/Gammaglobulin
Albumin steht mit AIDS in Zusammenhang
AIDS wird durch **alle** Produkte übertragen
Gammaglobuline (IGIV, HBIG) stehen mit AIDS in Zusammenhang
Einstellung der **gesamten** Blut- und Plasmabeschaffung und der Produktverkäufe
Diagnose unmöglich: alle Bluttransfusionen werden fragwürdig/gefährlich

8) Verurteilung der Branche (2)
Cutter und die Branche werden herausgegriffen und beschuldigt, zur AIDS-Ausbreitung beizutragen

9) Haftung/Prozesse (3)
Hämophile verklagen Cutter
Umfassende AIDS-Klagen

10) Eingreifen der US-Bundesregierung (5)
Internationale Gesundheitsbeamte (MOH) fordern: nur AIDS-freie Produkte zulassen
AIDS führt zur „Nationalisierung" von Blut in den Vereinigten Staaten
Office of Biologics besteht darauf, daß Faktor VIII und Faktor IX nachweislich AIDS-frei sein müssen

11) Konkurrenz läßt Cutter-Produkte als veraltet erscheinen (8)
Europäische Produkte werden für den US-Markt zugelassen
Hyland führt AIDS-sichere Plasmaprodukte ein
Konkurrenz-AHF nachgewiesenermaßen AIDS-frei
Armour und Alpha erhalten 1983 die Zulassung (weit vor Cutter)
Einem Konkurrenten gelingt die Herstellung von Hepatitis/AIDS-sicherem AHF
Hyland hat „Patent" für den Weg zu „AIDS-freien Plasmaprodukten"

12) Pasteurisierung von Plasmaprodukten unwirksam (12)
Wärmebehandlung von AHF ist unwirksam
Schimpansen bekommen auch bei erhitztem AHF AIDS
AIDS wird nachweislich durch wärmebehandelten AHF verbreitet. Cutter muß AIDS-freies Produkt herstellen
Nachweis, daß AIDS durch Blut oder Plasma übertragen wird (AHF-Konzentrat selbst nach Erhitzung)

13) Ursache von AIDS wird diagnostiziert (-)
AIDS erweist sich als Wildtiervirus
AIDS wird als sehr widerstandsfähiges Virus erkannt
AIDS **könnte** Andromeda-Stamm sein: Zusammenbruch des Geschäfts
AIDS ist ein Virus und kann nicht abgetötet werden
AIDS wird nachweislich nicht durch einen Infektionserreger verursacht

14) Ersatzprodukte sind schnell verfügbar (7)
Monoklonale Antikörper ersetzen II und Hyperimmunseren
Das Fluorkohlenwasserstoff-Produkt von GCC ersetzt V
rDNA V + VIII + IX wegen AIDS schnell zugelassen
Genentech führt DNA-Faktor VIII ein
US-Regierung finanziert Firmen, die mit rekombinanter DNA arbeiten
Synthetischer AHF verfügbar
rDNA-AHF wegen AIDS-Anreiz 1985 entwickelt und zugelassen
Office of Biologics entzieht nach der Zulassung des rDNA-AHF 1985 die Lizenz für Plasma-AHF
AIDS-Anreiz führt zu zunehmenden Verbesserungen des AHF; Cutter fällt zurück

15) Rückgang von AIDS (-)
AIDS-Fälle gehen auf geheimnisvolle Weise zurück, ohne daß die Krankheitsursache gefunden worden wäre

16) Bezahlte Spender nehmen ab (-)
ARC macht Konzept der freiwilligen Spende dem Kongreß schmackhaft

17) Keine höheren Preise für HT (-)
Kein Preisaufschlag für AHF-HT, aber geringere Ausbeute und Verwendung

18) Rückgang des internationalen Absatzes aufgrund staatlicher Maßnahmen (4)
Verbot von AHF-Exporten
Japan und Deutschland untersagen Einfuhren aus den USA
Ausfuhr von Plasmaprodukten verboten

19) Hämophile werden abgelehnt (-)

20) Rotes Kreuz stoppt gesamte Faktor VIII-Produktion (-)

21) Einschränkung der Entwicklung neuer Plasmaprodukte (4)
Entwicklung neuer Plasmaprodukte wird eingeschränkt
Institutional Review Boards lehnen Bewilligung klinischer Studien über Plasmaprodukte ab

22) Plasmaprodukte verboten (10)
FDA verbietet Plasmaprodukte
Alle **gepoolten** Plasmaprodukte werden verboten

HT und reg. Koate werden verboten (beide nicht AIDS-sicher)
Jede Plasmapherese für Ausgangsplasma verboten
Plasmaprodukte geächtet
Verwendung von Plasmaprodukten weiter eingeschränkt
Alle Plasmaspenden — ob freiwillig oder bezahlt — werden verboten
Zunehmende Auflagen für die Plasmabranche in den USA und weltweit

AIDS-Szenario/Projektorganisation

Wir haben für dieses Projekt zwei Arbeitsgruppen eingesetzt:

Workshop-Gruppe

W. F. Schaeffler
J. A. Akers
J. N. Ashworth
R. L. Cole
T. L. Cooper
M. Duffy
W. Ewald
K. H. Fischer
J. H. Hink
J. V. Hjorth
T. M. Johnson
R. J. Modersbach
S. J. Ojala
C. F. Patrick
J. D. Ryan
R. S. Schwartz
M. M. Sternberg
C. F. Treppa
C. K. Turner

„Kleine" Analysengruppe

D. Buchner
M. Duffy
J. H. Hink
T. M. Johnson
R. J. Modersbach
S. J. Ojala
C. F. Patrick

Moderator: D. Buchner
mit R. J. Modersbach als **Komoderator**

Zeitplan

Die erste Arbeitsgruppensitzung fand am 8. August statt.

Die kleine Gruppe wird ihre erste Sitzung am 15. August abhalten.

Der Projektablaufplan wird nach dieser Sitzung vorgelegt werden.

Der größte Arbeitsaufwand dürfte nach dem Budgetzeitpunkt anfallen.

9. August 1983

Dokument 25

Schreiben Cutter an Dr. Strano vom 23. August 1983

Cutter **23. August 1983**

Alfonso J. Strano, M. D.
Infection Control Officer
St. John's Hospital
Springfield, Illinois 62769

Sehr geehrter Herr Dr. Strano,

. . .

Bislang sind bei uns, den CDC, dem Office of Biologics und der FDA keine Meldungen über AIDS bei Patienten eingegangen, die Plasmaprodukte von Fraktion II . . . oder Fraktion V . . . erhalten haben. Es gibt 14 bestätigte Hämophiliepatienten, die an AIDS erkrankt sind. Mit einer Ausnahme handelt es sich bei allen um Hämophilie A-Patienten . . .

Da mit Faktor VIII und IX bekanntermaßen Hepatitis B übertragen werden kann, ist es durchaus möglich, wenn auch noch nicht vollständig erwiesen, daß dies auch für AIDS zutrifft . . .

. . .

gez. G. M. Akin, M. D.
Direktor der medizinischen Dienste

Dokument 26

Schriftwechsel zwischen Cutter und Dr. Manning vom 7. September bzw. vom 16. September 1983

Schreiben Dr. Manning vom 7. September 1983

...

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich habe gegenwärtig einen Hämophiliepatienten, der den humanen Antihämophilie-Faktor Koate® erhält. Seine Mutter hat sich im Hinblick auf das AIDS-Syndrom besorgt gezeigt und mich darum gebeten, wegen der Verwendungssicherheit des Produkts Kontakt mit Ihrem Laboratorium aufzunehmen. Ich wäre für Ihre Stellungnahme und Ihre Empfehlungen dankbar. Der betreffende Patient ist 3 Jahre alt und hat Hämophilie A.

Vielen Dank für Ihre Hilfe in dieser Frage.

...

Antwort Cutter an Dr. Manning vom 16. September 1993

...

... Am letzten Freitag teilten mir die CDC mit, die Gesamtzahl der AIDS-Fälle in den USA betrage 2259, darunter 16 Hämophiliepatienten. Mit einer Ausnahme sind wohl alle Typ A. Darüber hinaus hatten die meisten von ihnen während der AIDS-Inkubationszeit Faktorprodukte verschiedener Hersteller sowie Blut, Plasma, Erythrozyten usw. erhalten, was das Gesamtbild noch unklarer machte. Uns ist nicht von den CDC oder dem Office of Biologics (FDA) mitgeteilt worden, daß spezifisch eines unserer Produkte betroffen ist, doch ist dies höchstwahrscheinlich, da die meisten Patienten Produkte mehrerer Hersteller erhielten und kein einzelner Hersteller gesondert hervorgehoben werden kann. Alle sind beteiligt und unternehmen alle nur erdenklichen Anstrengungen, um Plasmaspenden von Hochrisikospendern auszuschließen.

Auf der letzten Seite von ECHO wird erörtert, was wir tun, um die Freiheit unserer Plasmapools von dem AIDS-Erreger sicherzustellen. Ich möchte hervorheben, daß wir in keiner der fünf Großstädte, aus denen ein hoher Prozentsatz an AIDS-Erkrankungen gemeldet wird, Blutspendezentren unterhalten. Die meisten unserer Zentren befinden sich in Klein- und Mittelstädten in den gesamten USA. Wir verfügen jetzt auch über einen pasteurisierten Faktor VIII und warten vor seiner Freigabe nur noch auf die endgültige Zustimmung des OOB. Leider besteht keine Möglichkeit zu gewährleisten, daß diese Wärmebehandlungsverfahren tatsächlich für die Freiheit von dem AIDS-Erreger oder seine Vernichtung sorgen, da dessen Wesen bisher niemandem bekannt ist.

...

Dokument 27

Arztinformation zu Koate®, dem von Cutter vertriebenen Faktor VIII-Präparat, vom Juli 1983

15. Juli 1983
AHF (H) PLA

(Humaner) Antihämophilie-Faktor
Koate®

Zur Erörterung des Hepatitisrisikos siehe die Abschnitte „Beschreibung" und „Warnhinweis"

Beschreibung

(Humaner) Antikämophilie-Faktor, Koate®, ist ein stabiles, gereinigtes Trockenkonzentrat des humanen Antihämophilie-Faktors (Faktor VIII, AHF, AHG), das zur therapeutischen Verwendung bei der klassischen Hämophilie (Hämophilie A) bestimmt ist.

...

Dieses Produkt wurde aus großen Pools venösen Humanplasmas hergestellt, die von zahlreichen bezahlten Spendern stammen. Jede einzelne Plasmaeinheit und jede Charge des Endprodukts wurde unter Verwendung eines in den USA auf Bundesebene zugelassenen und auch in der dritten Generation noch empfindlichen Tests für nichtreaktiv auf Hepatitis B-Oberflächenantigen (HB_{AG}) befunden. Leider

schließt dieser Test das Vorhandensein von Hepatitisviren nicht aus. Siehe Warnhinweis.

Keine bekannte Laboruntersuchung vermag die Gewißheit zu bieten, daß aus Humanplasma gewonnene Produkte keine Hepatitis übertragen.

...

Warnhinweis

Koate®-Konzentrat ist eine gereinigte Trockenfraktion von gepooltem Plasma, das von zahlreichen bezahlten Spendern stammt. Es ist von der Anwesenheit von Hepatitisviren auszugehen, und die Gefährdung durch die Verabreichung von Koate®-Konzentrat sollte, insbesondere bei Personen, die bisher nur wenige Transfusionen von Blut oder Blutprodukten erhalten haben, gegen die medizinischen Folgen des Verzichts auf das Produkt abgewogen werden.

Kasper und Kipnis sind zu dem Schluß gelangt, daß Personen mit geringem Kontakt mit Blutprodukten nach der Einführung von Gerinnungsfaktorkonzentraten, wie z. B. dieses Produkts, ein hohes Risiko tragen, eine Hepatitis zu bekommen. Für diese Patienten, vor allem solche mit leichter Hämophilie, empfehlen sie von einem einzigen Spender stammende Produkte. Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie dagegen, die bereits zahlreiche Infusionen von Blut oder Blutprodukten erhalten haben, ist das Hepatitisrisiko nach ihrer Einschätzung gering. Sie glauben, daß die Gerinnungsfaktorkonzentrate die Therapie der schweren Hämophilie so sehr verbessert haben, daß diese Produkte geeigneten Patienten nicht vorenthalten werden sollten.

...

Dokument 28

Cutter — Vermerk vom 29. September 1983

...

Von: R. J. Modersbach

Betreff: AIDS-Seminar des Pacific Center-AIDS Program und der AIDS/KS Foundation 22. September 1983 in Oakland

...

Ich nahm an dem obigen Seminar teil. Die am ehesten in Frage kommenden Referenten waren Thelma Dritz (Department of Public Health, San Francisco), Dr. Marcus Conant (Professor für Klinische Dermatologie an der University of California, San Francisco) und Dr. Paul Volberding (einer der beiden Direktoren der AIDS-Klinik am San Francisco General Hospital).

Es folgen die meiner Ansicht nach wichtigsten Aussagen dieser Vortragenden:

— Die CDC melden gegenwärtig 2339 Fälle. 120 davon betreffen insgesamt 20 Länder außerhalb der USA (die Meldungen aus dem Ausland liegen deutlich hinter der Praxis in den USA zurück; in Deutschland gibt es mindestens 30 Fälle, und die Zahl der neuen Meldungen steigt schnell an). In Alameda County gibt es 24 Fälle, doch die Meldepraxis wird zunehmend besser und die Zahl wird darum schneller ansteigen. Im Großraum San Francisco sind es jetzt rund 350, davon ca. 99 % männliche Homosexuelle. Darunter ist kein einziger Asiate, was es möglich erscheinen läßt, daß die genetische Prädisposition eine Rolle spielen könnte.

...

— Frau Dritz erklärte, sie habe soeben von den CDC die telefonische Auskunft erhalten, in den mit einer Bluttransfusion in Zusammenhang stehenden vermuteten AIDS-Fällen hätten die CDC in jedem einzelnen Fall die Beteiligung eines Hochrisikospenders ermittelt (wobei die Hochrisikospender noch nicht an AIDS erkrankt seien).

— Alle obengenannten Referenten beschreiben das derzeitige Bild der AIDS-Situation als Spitze eines Eisbergs und sehen in den 2339 gemeldeten Fällen erst den Anfang. In Anbetracht der langen Inkubationszeit, der Lymphadenopathie, der T-Zell-Umkehrung usw. werde es im Laufe der Zeit zu einem massiven Übergang zum Vollbild von AIDS kommen ...

...

Dokument 29

Cutter — Bericht vom 27. Oktober 1983

Von:	Pete DeHart	cc: K. Fischer
Betreff:	National Hemophilia Foundation	J. Hjorth
	Tagung am 20.-22. Oktober 1983	J. Ryan
	in Memphis, Tennessee	P. Short

Ich nahm in Memphis, Tennessee, in der erklärten Absicht an der Tagung der National Hemophilia Foundation teil, ein Bild von der gegenwärtigen Einstellung von Fachleuten für Hämophilenversorgung in den Vereinigten Staaten zum Thema AIDS zu bekommen.

...

Round-Table-Diskussion:

Reaktion der Blutspendedienste auf AIDS

Vorsitzender: Peter Levine
Teilnehmer: Branchensprecher — Clyde McAuley, MD, Alpha Therapeutics
Behördensprecher des OoB — Dennis Donohue, MD
Sprecher der freiwilligen Plasmaspender — Martin Stricker, MD, New York Blood Center
Sprecher der Homosexuellen — Neil Schram, MD

Dennis Donohue

- Gründete vor einigen Jahren das Puget Sound Blood Center.
- Sicherheit von Plasmaderivaten. Es gibt gesetzliche Kontrollmethoden, u. a.:
  - Spenderauswahl
  - Plasmaauswahl (geographisch)
  - Produktbehandlung (Verminderung der Infektiosität)
  - Marktüberwachung nach der Ausbietung (Fallmeldungen, Rückrufe).
- Hepatitis bleibt das Problem Nr. 1 bei Blutprodukten. Die derzeitigen Hepatitis B-Tests sind bestenfalls ungenau. Donohue berichtete, ein Hersteller habe eine Lizenz für ein wärmebehandeltes Produkt, ein anderer habe einen Antrag gestellt und sobald einige Herstellungsschwierigkeiten behoben seien, werde er eine Lizenz erhalten.
- Non-A-Non-B-Viren sind sehr hitzeempfindlich.
- 85—90 % der Hämophiliepatienten bekommen Marker für das Hepatitis B-Virus.
- Er stimmt zu, daß die Daten über eine Schimpansenstudie zur Wärmebehandlung von AHF nicht schlüssig sind.
- Kombination von Erhitzung und Screening stärkt nachhaltig die Überzeugung, daß es, insbesondere bei Verwendung von AHF zur Behandlung leichter Fälle von Hämophilie, keine infektiösen Dosen gibt.
- Dr. Donohue persönlich vertraut darauf, daß Wärmebehandlung inaktivierend wirkt oder das Hepatitisrisiko senkt.

...

Mini-Symposium:

Aktuelle Entwicklungen bei der Sicherheit von Blutprodukten

Vorsitzende: Margaret Hilgartner
Fred Feldman, Armour
Henry Kingdon, Hyland
Richard Schwartz, Cutter
Norbert Heimburger, Behringwerke (Hoechst)
Eric´ Vander Elst, Behringwerke (Hoechst)
Charles Hildebrand, Alpha

Charles Hildebrand

- Alpha kann mit dem von dem Unternehmen entwickelten Wärmebehandlungsverfahren verschiedene Markerviren inaktivieren. Zu diesen Viren gehören:
  - CMV größer als 2,0 log inaktiviert.
  - Sindbis 4,61 log inaktiviert.
  - Virus der Stomatitis vesiculosa 5,83 log inaktiviert.
- Alpha verwendet in der Studie 5 Schimpansen mit 2 CID-Werten (500 CID und 10000 CID). Ein Tier mit 10000 CID war nach 8 Wochen mit Hb_sAg positiv. Ein Kontrolltier war nach 11 Wochen mit Hb_sAg positiv und wies nach 3—6 Wochen Non-A-Non-B auf.
- Beim Menschen durchgeführte Studien zeigen, daß es bei einem Vergleich zwischen normalem AHF und behandeltem AHF keinen Unterschied zur in vivo-Recovery gibt. Auch in der Halbwertzeit unterscheidet sich erhitzter nicht von nicht erhitztem AHF.
- Alpha will das Produkt zur Verfügung stellen, sobald die Arbeiten an Detailfragen des Herstellungsverfahrens abgeschlossen sind.

Fred Feldman

- Armour betonte die Bedeutung der Kontrolle über die Plasmaquelle.

— Wiederholung der Diskussionspunkte des in Stockholm vorgelegten Papiers.

— Bei Armour zur Zeit betriebene F+E-Projekte:

— DDAVP — Dr. Feldman gab an, daß Armour in den USA eine Lizenz beantragt hat. Die Wirkungsweise dieses Agens besteht in der Anregung der Freisetzung von endogenem Faktor aus den Speichern in den Kreislauf.

— Wärmebehandelter AHF — Es wurden Provokationsstudien durchgeführt, um den Inaktivierungsgrad des Hepatitisvirus und möglicherweise des Non-A-Non-B-Virus zu ermitteln. Der Hutchinson-Stamm des Hepatitisvirus (Non-A-Non-B) mit 3000 CID wurde verwendet. Neoantigen-Studien mit einer Dauer von bis zu 16 Wochen wurden vorgenommen, ohne daß sich Hinweise auf neue Strukturen ergaben. Untersuchungen beim Menschen: bei allen meßbaren Parametern kein Unterschied zwischen erhitztem und nicht erhitztem AHF. Er hat den Eindruck, daß Langzeituntersuchungen erforderlich sind.

— Dr. Feldman sah sich nicht in der Lage, die Frage nach der Gerinnungsaktivität unter dem Blickwinkel der möglichen Wirkung einer Wärmebehandlung auf ein Produkt zu beantworten.

Richard Schwartz

— Plasmascreening hat das Hepatitisrisiko verringert, und Schwartz gab einen Überblick über die von Cutter angewandten Verfahren.

— Primatenstudien mit wärmebehandeltem AHF sind abgeschlossen.

— Antrag an das OoB wegen des Erhitzungsverfahrens.

— Weitere Technologien zur Virusverminderung werden gegenwärtig untersucht.

Norbert Heimburger

— Eine viruspositive Spende unter 1000 kann den gesamten Pool infizieren. Heimburger meint hierzu, daß eine großangelegte Produktion mit großen Pools an Humanplasma nicht sicher ist.

— Chemische Inaktivierung im Vergleich zur Pasteurisierung — Die Behringwerke haben beschlossen, wegen des früheren Erfolgs mit Albumin die Wärmebehandlung anzuwenden. Dabei werden Glycin und Saccharose als Stabilisatoren verwendet. Das Produkt ist seit 1978 zugelassen und auf dem Markt.

— Untersuchungen an Schimpansen ergaben überhaupt keine Hinweise auf Hepatitismarker.

— Markerviren beobachtet und untersucht. Herpes, CMV, Polio, Mumps, Masern, Röteln, Roux-Sarkom, Leukose (RAV-5) werden allesamt durch das Erhitzungsverfahren der Behringwerke inaktiviert.

— Mit Albumin berechnete spezifische Aktivität von 6,1.

— Kein Fibrinogen — keine Immunglobuline.

— Seit 3 Jahren werden Studien am Menschen durchgeführt

— 31 Chargen bei 34 Patienten während 26 Monaten. Bei 7 Patienten konnte eine ALT-Zunahme beobachtet werden, doch hatten alle mit einer Ausnahme neben Haemate HS noch andere Produkte bekommen.

— Der Ausbeuteverlust liegt bei rund 40 %. Im Anschluß an eine Frage zur Gerinnungsaktivität von Haemate HS wurde gezeigt, daß bei den Fibrinogenstudien während der Erhitzung keinerlei Gerinnungsaktivität verlorengeht.

— Es wurde ein Ablaufdiagramm zur Erläuterung des Verfahrens der Behringwerke gezeigt.

Henry Kingdom

— Es wurde ein Überblick über das Screening von Hyland gegeben.

— Hemofil-T ist in Deutschland, den USA und anderen Teilen Europas zugelassen. Bisher wurden 1600 Patienten behandelt. Eine systematische Hepatitis ist nicht zu beobachten. Ein Hepatitis B-Virus ist nicht zu finden. In einigen Fällen kam es zu einem ALT-Anstieg. Kingdon glaubt, daß das Risiko geringer geworden ist, ist sich jedoch nicht sicher.

— Während des Behandlungsverfahrens scheint im Hinblick auf die AHF-Aktivität kein Verlust aufzutreten. Hyland wird genauso viel AHF zur Verfügung stellen wie in der Vergangenheit.

— Ein Produktrückruf wurde erörtert. Kingdon gab an, dies sei eine rein freiwillige Maßnahme. Der erste Rückruf erfolgte im März im Zusammenhang mit Autoplex — eine einzige Charge wegen eines Hochrisikospenders, bei dem es anschließend keinen Hinweis auf eine AIDS-Erkrankung gab. Die beiden nächsten Rückrufe erfolgten im August — zwei Chargen Proplex und zwei Chargen AHF des Amerikanischen Roten Kreuzes. Diese vier Chargen wurden durch eine einzige Rotkreuzspende kontaminiert, und der Patient starb später an AIDS. Es handelte sich um eine Spende in einem Pool von 1000 Litern.

Dokument 30

Cutter-Vermerk zu einem Telefonat vom 31. Oktober 1983 mit Dr. Levy

Cutter

An:	Ablage	Datum: 31. 10. 1983
Von:	M. M. Mozen	cc: M. M. Sternberg
Betreff:	Anruf von Dr. Jay Levy, UCSF	J. Hink G. Mitra

Heute (28. 10. 1983) rief ich Dr. Jay Levy von der UCSF als Reaktion auf sein Telefongespräch mit John Hink an. Dr. Levy ist in der Retrovirenforschung aktiv und arbeitet auch intensiv über AIDS.

...

Er gab an, aus seiner Sicht hätten alle Retroviren annähernd die gleiche Stabilität, und Erkenntnisse über das Maus-C-Typ-Retrovirus könnten indirekt für uns von Nutzen sein. Ich fragte ihn nach dem HTLV, und er erklärte, er arbeite in seinem Labor ein wenig daran und bestätigte, es handele sich um ein zellgebundenes Virus. Er war vor kurzem in Frankreich, um mehr über LAV-1 zu erfahren, ein Virus, das ebenfalls mit AIDS in Zusammenhang gebracht wird. Er bereitet sich auf den Nachvollzug einiger der französischen Arbeiten vor. Er erklärte, er habe sein C-Virus als gefriergetrocknetes Präparat an viele andere Labors versandt, und das Präparat habe die Gefriertrocknung überlebt. Er war damit einverstanden, daß wir dies mit unserem Faktor VIII-Präparat überprüfen.

...

Dokument 31

Kurzbericht Cutter über Treffen mit Dr. Levy am 12. Juni 1984

Cutter

An:	Verteiler	Datum: 12. 06. 1984
Von:	Milton M. Mozen	
Betreff:	Kurzbericht über den Besuch bei Dr. Jay Levy, UCSF	

Heute besuchten Jan Peterson und ich Dr. Jay Levy in seinem Laboratorium an der Universität von Kalifornien in San Francisco ...

...

Im Hinblick auf unsere Studie über das AIDS-related Virus gedenkt er die zweite Junihälfte mit dem Anzüchten von Zellen und dem Titrieren seines Virus zu verbringen. Wir dürften dann Anfang Juli die Kryo- und Filtrat-Lösungen beimpfen können. Dr. Levy wird versuchen, die Ergebnisse rechtzeitig für die Tagung am 10. August vorliegen zu haben. Er erwähnte, man habe ihm gesagt, bei Hyland würde 48 Stunden lang auf 60° C erhitzt.

Zur Identifizierung des AIDS verursachenden Virus erwähnte er, die französische Gruppe habe HTLV, das Levy-Virus und natürlich auch das LAV und sei dabei, eine serologische Identifizierung zu ermitteln ...

Dokument 32

Telex von B. Dyos, England, an Cutter vom 2. Februar 1983

Cutter **2. Februar 1983**

von: B. Dyos

für: Ewald

cc.: J.N. Ashworth

Betreff: AIDS

In der Folge von Gesprächen mit Newt Ashworth während seines letzten Besuches in Großbritanien wegen britischer Presseberichte über AIDS war ich froh, Ihr Telex vom 28. Januar zu erhalten, in dem die Firmenpolitik von Cutter detailliert beschrieben ist . . .

. . .

Dr. Peter Kernhoff, Ko-Direktor des Royal Free Hospital-Hämophiliezentrums kontaktierte Barry Barber, um eine schriftliche Stellungnahme von Cutter zu erbitten, z. B. dazu: Was veranlaßt Cutter im Hinblick auf AIDS? Akzeptieren wir homosexuelle Spender? Wo liegen unsere Plasmazentren? Wieviel Plasma aus den Gebieten San Francisco und New York verarbeiten wir? Diese Fragen beziehen sich direkt auf kürzliche Berichte in der Öffentlichkeit.

. . .

Ich bin durchaus in der Lage, einen Brief aufgrund der im vorgeschlagenen Konzeptschreiben niedergelegten Fakten zu entwerfen. Jedoch glaube ich, daß in einem Land, das ein System der freiwilligen Spende befürwortet, der Cutter-Vorschlag, bezahlte Spender mit der in diesem Telex hervorgehobenen Stellungnahme zu konfrontieren, als „ziemlich zahmes" Vorgehen empfunden werden wird.

. . .

Dokument 33

Schreiben Cutter an Herrn Froitzheim, TROPON-Werke, vom 3. März 1983

Cutter **3. März 1983**

Herrn Froitzheim
TROPON WERKE
Berliner Str.
P.O. 80 10 60
5 Koeln 80
West Germany

Sehr geehrter Herr Froitzheim,

bei seinen kürzlichen Diskussionen mit Prof. Scharrer in Frankfurt am Main wurde Dr. Fischer gefragt, welche Position Cutter zu AIDS beziehe und welche Maßnahmen ergriffen wurden, um Cutter Koate® von diesem Erreger frei zu halten . . .

Eine Zusammenstellung unserer besonderen Vorsichtsmaßnahmen zum Ausschluß von „Hochrisiko"-Spendern von der Spende an allen Einrichtungen, die Cutter mit Plasma zur Verwendung in Gerinnungsmitteln beliefern, sowie Kopien der in diesen Zentren gängigen spezifischen Verfahren sind beigefügt . . .

gez. John H. Hink

Anlage

AIDS-Aktionsplan von Cutter zur Einschränkung der Verwendung von „Hochrisiko"-Plasmaspenden bei der Koate®-Herstellung

1. Kein Plasma, das bei der Herstellung von Cutter-Gerinnungsmitteln verwendet werden soll, darf in New York, San Francisco, L. A. oder Miami gewonnen werden.
2. Es wird kein Plasma in Gefängnissen gesammelt.
3. . . .
   b. Spender mit ständigem Durchfall oder Nachtschweiß,
   c. homosexuelle Männer,
   d. Einwohner Haitis und Personen, die Haiti in den letzten fünf Jahren besucht haben,
   e. I. V.-Drogenabhängige

   werden als Spender nicht angenommen.

4. Die Ärzte werden Hautuntersuchungen durchführen ...

5. Im Sondertest-Labor von Cutter wird ein Modell-Screeningprogramm durchgeführt, um die Häufigkeit von Hepatitis-Antikörper-positiven Spendern je Zentrum und nach geographischer Region zu ermitteln. Das Plasma von Hepatitis-B-positiven Spendern wird ... gesammelt für eine Analyse des T-Zellen-Verhältnisses.

...

Dokument 34

Cutter-Vermerk vom 13. Juni 1983 über FDA-Sitzung zur Rückrufempfehlung am 9. Juni 1983

Cutter

An: Die aufgeführten Personen Datum: 13.06.83

Von: S. J. Ojala
Betreff: FDA-Sitzung zur Rückrufempfehlung, 9. Juni 1983

W. F. Schaetfler	B. Modersbach	M. Sternberg
K. Fischer	J. Hjorth	R. Rousell
J. Cherry	J. Ryan	E. Cutter
J. Hink	W. Johnson	C. Patrick
N. Ashworth	W. Ewald	

Die FDA bat um eine Sitzung mit der Wirtschaft, um mögliche Vorgehensweisen in Fällen zu prüfen, in denen in Plasmapools, die für endgültige Gerinnungspools verwendet worden sind, Spender mit AIDS entdeckt werden. Zu den Tẹilnehmern gehörten:

John Petricciani, M. D. — Direktor, Office of Biologics
Dennis Donahue, M. D. — Direktor, Blut und Blutprodukte
Madge Crouche — Stellv. Dir., Office of Biologics
Sammie Young — Direktor, Compliance, Office of Biologics
Tom Bozzo — Rückrufkoordinator, Office of Biologics
Paul Kalfman, M. D. — PMA, Biologische Abteilung
John Jennings, M. D. — PMA V. P., Wissenschaft + Technologie
Geoffrey Smith, J. D. — PMA Asst. General Counsel
Michael B. Rodell, Ph. D. — V. P., Regulatory Affairs, Armour
Marietta Carr — V. P., Regulatory Affairs, Alpha
Richard Srigley — V. P., Regulatory Affairs, Hyland
Steven J. Ojala, Ph. D. — Direktor, Regulatory Affairs, Cutter

Die FDA ist bemüht, eine „grundlegende Vorgehensweise" für den Fall auszuarbeiten, daß im nachhinein ein Spender mit AIDS entdeckt wird und das Plasma bereits zu einem Endprodukt gepoolt worden ist. Die CDC gaben für den 7. Juni 1983 1508 AIDS-Fälle und 575 Todesfälle (38,1 %) sowie 15 infizierte Hämophile an.

In der Diskussion könnte eindeutig herausgearbeitet werden, daß hypothetische Situationen bei der Versorgungsquelle für Konzentrat zu beträchtlichen Problemen führen könnten, wenn keine ausgewogene Risikobewertung stattfindet. Hat zum Beispiel ein Spender für einen einzigen Hersteller ein Jahr lang routinemäßig Plasma gespendet, könnte die gesamte Erzeugung des Unternehmens an Gerinnungsprodukten durch diesen einzelnen Spender kontaminiert werden. Diese Situation hätte eine einschneidende Unterbrechung der Produktverfügbarkeit zur Folge.

Die FDA wies darauf hin, daß die CFR verlangen, Plasma von normalen, gesunden Spendern zu gewinnen. Die Schwierigkeit liegt jedoch in der Entscheidung, was angemessene Maßnahmen der Hersteller sind, die Gesundheit ihrer Plasmaspender zu gewährleisten. Es wird angenommen, daß sich die auffälligsten Fälle durch die geforderte Beobachtung von Gewichtsveränderungen und die Lymphadenopathie-Untersuchung erkennen lassen, doch werden einige symptomfreie Spender unerkannt bleiben.

...

In Europa werden eine Reihe von Sitzungen abgehalten werden, um das Screeningverfahren in den USA zu überprüfen, und Donahue erklärte, sein Auftrag bestehe in der Verteidigung unserer derzeitigen Verfahren. Er bat die Hersteller um Unterstützung, um die anderen in Übersee davon zu überzeugen, daß wir beim Screening AIDS-kranker Spender annehmbare Arbeit leisten.

Ich sprach mit Donahue und Petricciani privat über unseren Spender in Orlando. Sie waren sich darüber einig, daß sie angesichts der vorliegenden Erkenntnisse keine Notwendigkeit für eine Rückrufaktion sähen. Der Spender war nur einmal erschienen, und Donahue merkte an, seine Symptome seien bei aktiven Homosexuellen verbreitet, wiesen aber nicht auf AIDS hin.

...

Dr. Donahue erwähnte, obwohl in Europa offiziell keine AIDS-Fälle bei Hämophilen gemeldet worden seien, habe der Klinikdirektor in Heidelberg ihn informell von zwei derartigen Fällen in Kenntnis gesetzt.

Dokument 35

Vermerk Cutter vom 21. Juli 1983 über Gespräch mit Dr. Allain, Frankreich, auf dem WFH-Kongreß am 29. Juni 1983

Cutter

Von: Pete DeHart
Betreff: Gespräch mit J. P. Allain, Frankreich, am 29. Juni 1983 auf dem WFH-Kongreß

Während der Kaffeepause teilte mir Dr. Allain folgende Informationen mit:

...

— In Spanien haben 8 Hämophile AIDS.

...

Dokument 36

Schreiben Dr. Gallo an Prof. Deinhardt vom 27. September 1983

...

Seit einer kürzlichen Europareise mache ich mir darüber Gedanken, daß einige Leute den Eindruck haben, ich glaubte, AIDS werde durch das HTLV verursacht. Ich schreibe an Sie wegen Ihrer zentralen Stellung in der Virusonkologie in Europa und hoffe, daß Sie mir dabei helfen können, diesen Eindruck zu zerstreuen, wenn er entsteht. ... Meiner Ansicht nach kommt eine HTLV-Variante am ehesten in Frage und wenn es das nicht ist, handelt es sich um ein noch unbekanntes Virus.

... Das von Luc Montagnier beschriebene Virus habe ich nie gesehen, und ich vermute, daß er ein Gemisch von zweien haben könnte. Andererseits sind einige seiner Daten interessant, aber noch keineswegs endgültig ...

...

Dokument 37

Schreiben von Dr. Rodell, Firma Armour, an seine Kollegen der Arbeitsgruppe Hepatitis-B-Core-Antikörper-Test vom 19. März 1984

Revlon Health Care Group
Ethical Products Division
303 South Broadway, Tarrytown, Ny 10591-(914) 631—5850

von:
Michael B. Rodell, PH. D.
Vice President
Regulatory and Technical Affairs

Eingegangen:
19. 03. 1984

14. März 1984

an: Verteiler

Liebe Kollegen,

wie zum Abschluß der Sitzung der Arbeitsgruppe über Hepatitis B-Core-Antikörper-Tests am 6. März 1984 vereinbart, habe ich eine kurzgefaßte Erklärung zur Verteilung an die Mitglieder ihrer Organisationen und andere Betroffene ausgearbeitet. Ich glaube, daß darin unsere Ergebnisse und Schlußfol-

gerungen wiedergegeben werden und vertraue auf Ihr Einverständnis.

Ich habe mir erlaubt, Kopien der Erklärung an die National Hemophilia Foundation, die American Blood Commission, Dr. John Petricciani von der FDA, Dr. Duncan Thomas von der NIBSC sowie Prof. Weise (Berater des deutschen BGA) zu senden.

...

Dokument 38

Anhörung
vor dem
Unterausschuß für Überwachung und Ermittlungen
des
Ausschusses für Energie und Handel
Repräsentantenhaus
Einhundertdreizehnter Kongress
Erste Sitzungsperiode
23. Juli 1993
Serien-Nr. 103—42

...

Repräsentantenhaus
Unterausschuß für Überwachung und Ermittlungen
des
Ausschusses für Energie und Handel
Washington, D. C.

Bericht

Datum: 27. Juli 1993

An: Mitglieder des Unterausschusses für Überwachung und Ermittlungen

Von: John D. Dingell, Vorsitzender

Betreff: Anhörung vom 28. Juli 1993 zur Regulierungspraxis der FDA in bezug auf die blutverarbeitende Industrie

...

II. Hintergrund

Der Unterausschuß hielt 1990 und 1991 eine Reihe von Anhörungen über die Sicherheit von Blutprodukten ab. Auf der Anhörung des Unterausschusses vom 13. Juli 1990 erfolgten Aussagen einer Reihe von Experten für AIDS, Blutbanken und die Sicherheit von Blutprodukten. Die Experten äußerten sich zum Zögern der blutverarbeitenden Industrie, die potentielle Gefahr von über das Blut übertragenen Krankheiten und vor allem einer denkbaren HIV-Übertragung bei Bluttransfusionen anzuerkennen. Die Experten bezeugten, daß die blutverarbeitende Industrie gegen die Durchführung einer Reihe bedeutsamer Schritte zur Erhöhung der Sicherheit von Blutprodukten Widerstand geleistet hatte, darunter auch gegen Hepatitis-Tests und HIV-Surrogat-Tests. Außerdem beschrieben sie die Ablehnung der Wirtschaft gegenüber einer Politik, durch die ungeeignete Spender hätten erkannt, von künftigen Spenden abgehalten und beraten werden können. Der Unterausschuß beschäftigte sich außerdem mit den schwerwiegenden, anhaltenden Verwaltungsproblemen innerhalb des Amerikanischen Roten Kreuzes (ARC), darunter auch dem Verstoß gegen seine freiwillige Vereinbarung von 1988 mit der FDA über die Verwirklichung von Standardbetriebsmethoden (SOP) für seine Blutbanken im ganzen Land. Aus der Aussage Mary Cardins, der Nationalen Expertin der FDA für Biologika, ging ferner hervor, daß das ARC ungeachtet der schweren Verstöße, darunter zahlreiche innerhalb der ARC-Zentrale, keinerlei Abhilfemaßnahmen ergriffen hatte.

...

Dokument 39

Pressemitteilung des Amerikanischen Roten Kreuzes vom 10. 12. 1982:

...

Rotes Kreuz reagiert auf Zunahme der „AIDS"-Patienten

... „Das Amerikanische Rote Kreuz ist über die Zunahme der gemeldeten Patienten mit AIDS zutiefst besorgt und arbeitet eng mit den Forschern der Centers for Disease Control bei der Beobachtung von Spendern zusammen, die mit dem Auftreten von AIDS bei Empfängern in Zusammenhang stehen könnten."

„Auch wir sind über die Möglichkeit einer Übertragung der Krankheit durch Intimkontakte, eine Transfusion sowie die Infusion von AHF- (Antihämophilie-Faktor)-Konzentrat bei Hämophilen besorgt", fuhr Dr. Katz fort. Das Amerikanische Rote Kreuz ist bereit, die Produktion von freiwillig gespendetem Kryopräzipitat als Alternative zu gepooltem AHF-Konzentrat zur Behandlung von Hämophilen zu steigern.

Angesichts des Fehlens eines Labortests zur Ermittlung möglicherweise infektiöser Personen wird die Politik des Roten Kreuzes im Hinblick auf die Annahme von Blutspendern überprüft, um zu einem vorsichtigen Vorgehen bei der Auswahl von Spendern zu gelangen. Da die Inkubationszeit von AIDS länger als ein Jahr sein kann, haben Änderungen bei der Spenderauswahl und der Transfusionspraxis unter Umständen keine sofortigen Auswirkungen auf die Zahl der gemeldeten neuen Fälle.

...

Dokument 40

Cutter-Vermerk vom 21. Dezember 1982

Cutter

Schreiben von S. J. Ojala vom 21. 12. 1982

...

John Hink und ich sprachen am Dienstag, dem 21. 12. 1982 mit Dr. Donahue über die von uns vorgeschlagenen Maßnahmen zur Eliminierung von Hochrisikoplasma aus unseren Koagulationsprodukten. Wir skizzierten das von uns vorgeschlagene Aufklärungsprogramm, mit dem Hochrisikospender ermittelt und ausgeschlossen werden sollen.

...

Donahue erklärte, Dr. Evatt von den CDC halte am 4. Januar eine weitere Sitzung über AIDS ab und riet uns nachdrücklich dazu, dabei vertreten zu sein. Er erwähnte, einer der Tagesordnungspunkte würden die demographischen Daten der bezahlten Spender sein. Ich möchte empfehlen, daß John Hink und ich Cutter bei dieser Sitzung vertreten. (Ich hatte vorher von der PMA und unserer Konkurrenz gehört, sie beabsichtigten, ihre „verantwortlichen Leiter" und Experten für Plasmabeschaffung zu entsenden.)

Donahue verlangte, wir sollten ihm eine offizielle Notifizierung unserer Pläne schicken, damit er dies als Munition dafür verwenden könnte, daß freiwillige Anstrengungen der Industrie weitere Rechtsvorschriften oder Aktivitäten im Erfüllungsbereich der FDA überflüssig machen ...

...

Unser Vorgehen dürfte gegenwärtig wie folgt aussehen:

1. Teilnahme an der CDC-Sitzung im Januar, um zu sehen, ob wir unseren Ansatz näher definieren können.
2. Fortsetzung der Arbeiten an dem Aufklärungsprogramm für Hochrisikospender.
3. Koordinierung des Programms mit anderen Fraktionierern.
4. Erwägung der Herausnahme von in Strafanstalten gewonnenem Plasma aus der Herstellung von Koagulationsprodukten.
5. Ausarbeitung einer Standardreaktion des Unternehmens auf besorgte Kunden.
6. Abwarten der weiteren Entwicklung.

Dokument 41

Cutter-Vermerk vom 28. Dezember 1982

Cutter **28. Dezember 1982**

für: Dr. K. Fischer

von: J. Hink

Betreff: Aquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Kopien an: Mitglieder der BSBU
R. Barden
S. Ojala
Dr. R. Schwartz

Steve Ojala und ich unterhielten uns mit Dr. Donahue (OoB, FDA) im Nachgang zu seinem Ersuchen um industrielle Maßnahmen, die als positiv betrachtet werden könnten bei der Reduzierung der möglichen AIDS-Übertragung durch die Infusion von Blutprodukten.

Wir teilten ihm mit, daß wir die Herstellung von Koagulantien aus Plasma, das vorwiegend von homosexuellen Spendern stammt (Anti-HBs-Plasma), eingestellt hätten. Wir beschrieben ihm unseren Plan, allen Spendern eine Broschüre zu lesen zu geben, die AIDS beschreibt und diejenigen bezeichnet, die als Hochrisiko-Spender angesehen werden (I. V.-Drogenabhängige, Homosexuelle und Personen, die kürzlich in Haiti gelebt haben), und dann jeden Spender in der vertraulichen Umgebung der Kabine, in der er sich vor der Spende aufhält, zu fragen, ob er sich selbst als „Hochrisiko"-Spender betrachtet. Wenn ja, würden wir ihn bitten, sich freiwillig von jeglicher weiterer Blutspende zurückzuziehen.

Ich schilderte Dr. Donahue, wie Homosexuelle im Gefängnis ausgesondert werden, und erklärte ihm, daß wir keinen Homosexuellen, die als solche bekannt sind, in unseren zwei Vollzugsanstalten Blut abzapfen. Obwohl ich darauf hinwies, daß unser AIDS-Aufklärungsprogramm im Gefängnis eingesetzt würde, sagte Donahue klipp und klar, daß man nicht davon ausgehen dürfte, daß diese Erklärung von den Massenmedien, den Blutern oder von den Wissenschaftlern akzeptiert würde. Er gab den dringenden Rat, alles aus Gefängnissen stammende Plasma von der Verwendung zur Herstellung von Gerinnungsmitteln auszuschließen.

... und er brachte nochmals die Rede auf Irwin Memorial und das Kind, das sich nach einer Thrombozytentransfusion von einem Spender, bei dem die Krankheit acht Monate später ausbrach, AIDS zuzog. Er wies darauf hin, daß 30 % der Spender von Irwin Homosexuelle sind (ein hoher Grad von Altruismus!). Donahue brachte später noch Anwürfe vor wegen Zentren, die sich an der mexikanischen Grenze und in Florida befinden.

...

Dokument 42

Cutter-Information an alle Leiter von Plasmazentren vom 8. Februar 1983

Cutter

An: Alle Leiter von Plasmazentren — Datum: 08. 02. 1983

Von: Robert Barden — cc: Eigentümer von Plasmazentren, Leiter regionaler Plasmazentren

Thema: Fragen und Antworten zu AIDS

Anbei erhalten Sie ein Informationspaket mit den Fragen und Antworten. Bevor Sie mit dem Screenen Ihrer Spender beginnen, müssen Sie auf jeden Fall mit Ihren Mitarbeitern eine formelle Schulungsveranstaltung über alle erfolgenden Änderungen abhalten. Die nachstehenden Fragen wurden im Vorgriff auf die Ihrer Mitarbeiter und Spender ausgearbeitet.

...

4. F. Welches Produkt ist von AIDS betroffen?

A. Im Augenblick wird davon ausgegangen, daß Faktor VIII und Faktor IX, Koate® und Konyne®, AIDS auf den Empfänger übertragen können. Wir wissen, daß 8 oder mehr Hämophile AIDS bekommen haben. Es wird angenommen, daß die Krankheit durch die von ihnen verwendeten Gerinnungsprodukte verursacht wurde.

. . .

6. F. Was sollte man tun, wenn man den Eindruck hat, daß jemand ein männlicher Homosexueller ist, er es aber abstreitet?

A. Wir müssen uns auf die Integrität unseres Spenders verlassen, so daß wir den Spender annehmen, wenn kein gegenteiliger Beweis vorliegt.

. . .

8. F. Wenn jemand zugibt, früher „schwul" gewesen zu sein, ist das dann ein Ablehnungsgrund?

A. Es kommt darauf an, seit wann sie nicht mehr homosexuell waren. Wenn sie vor 1978 aufhörten, sollten sie als unbedenklich gelten, doch das ist eine Grauzone und wenn irgend etwas darauf hindeutet, daß sie in jüngerer Zeit aktiv gewesen sind, sollten sie abgewiesen werden.

9. F. Weshalb ist 1978 ein Stichjahr?

A. AIDS trat 1979 erstmals in Erscheinung und da es eine lange Inkubationszeit hat, könnte der erste Kontakt 1978 erfolgt sein.

. . .

Dokument 43

Ankündigung eines Plasmaspender-Screening-Programms durch die Firma Cutter am 23. Februar 1983

Cutter

Für: CUTTER LABORATIES

von: Bud Modersbach
Director of Corporate Development
(415) 420—4308

Cutter Laboratories kündigt
Reihenuntersuchungsprogramm für
Plasmaspender an

Emeryville, CA, 23. Februar 1983 — Cutter Laboratories kündigte heute an, daß nunmehr Plasmaspender mittels eines vertraulichen Fragebogens zur Aussonderung von AIDS-Risikogruppen routinemäßig geprüft werden. Untersuchungen der Centers for Disease Control in Atlanta und anderer Forschungszentren im ganzen Land haben ergeben, daß AIDS . . . möglicherweise durch Blut und bestimmte Blutplasmaprodukte übertragen wird.

. . .

Von heute an werden alle Spender in Cutter gehörenden oder mit Cutter verbundenen Plasmazentren gebeten, einen vertraulichen Fragebogen zu lesen und zu bestätigen, daß sie keiner der drei Hochrisikogruppen angehören. Zusätzlich wird die ärztliche Routineuntersuchung aller Spender um Fragen erweitert, die sich speziell auf AIDS-ähnliche Symptome wie Nachtschweiß, drastischer, unerklärlicher Gewichtsverlust und Fieberschübe, beziehen.

. . .

Eine zusätzliche Maßnahme, die von der Firma bereits geprüft wird, besteht in der Entwicklung einer Wärmebehandlung für Gerinnungs(faktor)konzentrate, ein Verfahren, das sich schon bei der Neutralisierung von Erregern übertragbarer Krankheiten in anderen Produkten als wirksam erwiesen hat.

. . .

Cutter gehörende und mit Cutter verbundene Plasmazentren befinden sich in den folgenden Städten:

Auburn, AL
Birmingham, AL
Mobile, AL
Montgomery, AL
Tuscaloosa, AL
Florence, AZ
Phoenix, AZ
Scottsdale, AZ
Tempe, AZ
Berkeley, CA
Long Beach, CA
Oakland, CA
Sacramento, CA
San Diego, CA
Stockton, CA
Colorado Springs, CO
Denver, CO
Pueblo, CO
Daytona Beach, FL
Fort Lauderdale, FL
Fort Meyer, FL
Gainsville, FL
Jacksonville, FL
Orlando, FL
Augusta, GA
Macon, GA
Davenport, IA
Des Moines, IA
Fort Wayne, IN
Indianapolis, IN
Minneapolis, MN
Kansas City, MO
Springfield, MO
Greenville, HS
Jackson, HS
Meridian, MS
Billings, MT
Lincoln, NE
Albuquerque, NM
Indian Springs, NV
Las Vegas, NV
Stewart, NV
Cincinnati, OH
Columbus, OH
Oaklahoma City, OK
Tulsa, OK
Eugene, OR
Easton, PA
Pittsburgh, PA
Scranton, PA
Columbia, SC
Rapid City, SD
Nashville, TN
Austin, TX
Brownsville, TX
Corpus Christie, TX
Dallas, TX
Del Rio, TX
Eagle Pass, TX
El Paso, TX

Muncie, IN
Louisville, KY
Kansas City, KS
Baton Rouge, LA
Lafayette, LA
Ann Arbor, MI
Houston, TX
Laredo, TX
Lubbock, TX
McAllen, TX
San Antonio, TX
Ogden, UT
Detroit, MI
Flint, MI
Kalamazoo, MI
Lansing, MI
Ypsilanti, MI
Salt Lake City, UT
Norfolk, VA
Roanoke, VA
Seattle, WA
Milwaukee, WI

Dokument 44

Newsletter des Council of Community Blood Centers vom 9. September 1983

Ein Mitteilungsdienst über aktuelle Ereignisse und für regionale Blutspendezentren wichtige Trends

...

Laboruntersuchungen stützen die Wirksamkeit der Option des freiwilligen Spendeverzichts. Das Zentrum führe bei ungefähr 5000 Bluteinheiten in den Kategorien „Transfusion" und „Studie" Laboruntersuchungen durch, zu denen der CMV-Spiegel, die absolute Lympozytenzahl und das T4/T3-Verhältnis gehörten. Frau Dr. Pindyck nannte als eindrucksvollste Ergebnisse die sehr starke Präsenz von Antikörpern gegen das Hepatitis B-Kernantigen bei den männlichen Spendern der untersuchten Proben. (Der Antikörper ist, wie sie ausführte, auch in der homosexuellen Bevölkerung mit fast 70 % sehr prävalent.) In jeder Altersgruppe lag das Vorhandensein von Anti-Hbc mindestens doppelt so hoch wie bei den Kontrollen, wobei die Häufigkeit in der Studiengruppe innerhalb der Altersgruppe 26 bis 35 Jahre 26,1 % gegenüber einer Positivquote von 7,5 % in der Kontrollgruppe betrug. Die Daten der weiblichen Spender waren ähnlich, wenn auch nicht so ins Auge fallend, führte sie aus, und darüber hinaus auch nicht statistisch signifikant. „Wir glauben, daß diese Daten nachdrücklich unterstreichen, daß zu den Menschen, die aus eigenem Entschluß von Blutspenden Abstand nehmen, ein hoher Prozentsatz der homosexuellen Männer gehört," erklärte Dr. Pindyck. Die meisten dieser auf weitere Blutspenden verzichtenden Personen hätten schon wiederholt gespendet, nicht nur ein einziges Mal, führte sie aus.

...

Dokument 45

Entwurf eines Positionspapiers über die Verwendung von Anti-Core-Tests, von einem Mitarbeiter der Fa. Hyland-Travenol am 4. April 1983 an einen Mitarbeiter der Fa. Cutter gesandt

Hyland Therapeutics Division
Travenol Laboratories, Inc.

...

Sehr geehrter Herr Dr. Ojala,

in der Anlage finden Sie zur Durchsicht den abschließenden Entwurf eines Positionspapiers über die Verwendung von Anti-Core-Tests für Ausgangsplasma und rückgewonnenes Plasma. Nach Ihrer Durchsicht werde ich Sie mit der Bitte um eine Stellungnahme anrufen.

Freundliche Grüße

(Unterschrift)

William R. Srigley
Direktor für Zulassungsfragen
und Qualitätskontrolle

Entwurf eines Positionspapiers zugunsten der Verwendung von Anti-Core-Tests für Ausgangsplasma und rückgewonnenes Plasma

...

Obwohl klar ist, daß die zusätzlichen Screeningmaßnahmen wirksam dazu beigetragen haben, einige Hochrisikopersonen zu ermitteln und von weiteren

Plasmaspenden fernzuhalten, kommt es weiterhin vor, daß Mitglieder solcher Gruppen ungeachtet dieser Vorsichtmaßnahmen als Spender angenommen werden. Es wird sogar die Vermutung geäußert, heimliche Homosexuelle könnten weiterhin Blut und Plasma spenden, um so ihre Neigung öffentlich zu bestreiten. ... Die Gründe für die Fortsetzung der Spendenpraxis sind unterschiedlich, daß es jedoch dazu kommt, gibt Anlaß zu großer Besorgnis.

Da sich die Zahl der erkannten AIDS-Fälle alle sechs Monate verdoppelt, nimmt die Wahrscheinlichkeit, daß eine bestimmte Charge von Gerinnungsprodukten vom Markt genommen werden muß, mit jedem Tag zu ...

...

Dokument 46

Cutter-Schreiben an Plasmalieferanten vom 27. Juli 1983

Cutter **27. Juli 1983**

für: die Manger aller mit Cutter verbundenen Plasmazentren

von: Mary Rae — Plasma Procurement

Betreff: Bekanntmachung bezüglich AIDS

Wir senden Ihnen hiermit einen Vorrat an abgeänderten AIDS-Informationen (Rev. 7/83). Im wesentlichen werden darin die „Risikogruppen" auf männliche Bisexuelle und die Sexualpartner von Risikopersonen ausgeweitet. Wenn diese Formblätter eingehen, müssen sie von **allen** Spendern, nicht nur den neuen Spendern, unterschrieben werden.

...

Dokument 47

San Francisco Chronicle, 4. Februar 1983

...

Ärzte der University of California, San Francisco (UCSF), die gegen die Epidemie von Infektionen kämpfen, die durch das geheimnisvolle AIDS (erworbenes Immunschwächesyndrom) verursacht werden, haben die Irwin Memorial Blutbank aufgefordert, die Anwendung eines neuen Tests zu erwägen, um potentiell infektiöse Blutspender herauszufinden.

Der Forschungsleiter der Blutbank teilte jedoch mit, er plane zwar die Evaluierung des Tests bei einer Riesenstichprobe von 10000 Spendern, mache sich aber Sorgen, dies könne dem beabsichtigten Zweck überhaupt nicht dienen und bei Patienten im Raum San Francisco zu einer ernsten Blutverknappung führen.

...

Die Ärzte der UCSF, die den neuen Test für Blutspender fordern, sind Fachleute, denen auch die Studiengruppe für das Kaposi-Sarkom angehört. Ihr gestriger Appell an die Blutbank wurde auch von Dr. Rudi Schmid unterzeichnet, einem international anerkannten Experten für Leberkrankheiten, der der neue Dekan der UCSF Medical School ist.

...

„Wir sind uns darüber im klaren, daß dies in unserer Gemeinde potentiell zu einer Verknappung dringend benötigten Bluts führen kann", erklärten die Ärzte, „und deshalb möchten wir alle Personen, die keine Hepatitis gehabt haben, dringend auffordern, sich dieser Krisensituation zu stellen."

Ihre Argumentation für die Empfehlung des Tests, erklärten sie, sei die, daß der unbekannte AIDS-Erreger „auf eine zu der des Hepatitis B-Virus parallele Weise übertragen zu werden scheint" und daß der neue „Kern-Antikörper"-Test als empfindlicher und genauer gilt als ein bereits weithin verwendeter Hepatitis-Screeningtest.

...

Dokument 48

Cutter-Vermerk vom 14. März 1983

Cutter **14. März 1983**

von: John Hink

Betreff: Treffen der American Blood Resources Assn. — Las Vegas, 10. März bis 11. März Zusammenfassung der diskutierten wichtigeren Informationen

...

2. d. Bei rund der Hälfte der Bluterpopulation ist eine anormale T-Zell-Funktion erkennbar ... Er (i. e. Bruce Evatt von den CDC) geht davon aus, daß 50 % an AIDS erkranken werden.

e. Er empfiehlt Surrogattests bei Blut und Plasmaspendern in Form von Anti-HBc- **plus** SBA-Testung. Obwohl diese Kombination in Atlanta diskutiert wurde, schien es mir, als wären die CDC dankbar, wenn es nur den Anti-HBc-Kern-Test allein gäbe.

...

Dokument 49

Vermerk eines Mitarbeiters der Fa. Alpha vom 20. Dezember 1982

ALPHA **20. Dezember 1982**

an: Dan McKeithan

von: E. R. Simon, M. D.

...

1. Ich glaube, wir könnten den **Test** als **Dienstleistung** anbieten, ihn jedoch wegen der Vorbehalte in dem **NEJM LETTER** nicht als AIDS-Test präsentieren, da dies verfrüht erscheint. Wenn die Tests angefordert werden, sollten die Ergebnisse mit einer Haftungsablehnung („disclaimer") verbunden werden, in der die in dem Schreiben genannten Vorbehalte zu der Interpretation aufgeführt werden.

...

Dokument 50

Begründung einer Untersuchung von Blutspendern auf Anti-Core-Antikörper

...

Auch ohne AIDS, das das Thema eines Screenings von Spendern auf Anti-Core-Antikörper wieder in den Blickpunkt gerückt hat, sollten wir Spender mit diesem Hilfsmittel untersuchen, um die transfusionsbedingte Hepatitis weiter zurückzudrängen. Wenn wir eine Untersuchung auf Anti-Core-Antikörper zurückhalten, stellen wir nicht das sicherste denkbare Blutprodukt zur Verfügung. Aus moralischer und ethischer Verpflichtung heraus müssen wir der Öffentlichkeit die sichersten überhaupt möglichen Blutprodukte anbieten. Die Argumente höherer Kosten oder einer sinkenden Zahl in Frage kommender Spender kann ich nicht akzeptieren. Die Vertreter der Blutbanken haben dieses Thema nur unter den Teppich gekehrt. Wenn es zu Blutknappheit kommt, stellt dies einen Anreiz zur Ermittlung unbedenklicher Spender dar.

...

Eingesandt von: Dr. med. Washington Burns
16. Januar 1984

Dokument 51

Cutter-Vermerk vom 13. März 1984

Cutter

An: Verteiler Datum: 13. 03. 1984

Von: John Hink

Betreff: Bericht über die Arbeitsgruppe Hepatitis-B-Core-Antikörper-Tests

Kopien: BMC-Mitglieder, Tom Cooper, Clarence Treppa, Conrad Turner, Terry Monroe-Clayton, Bob Barden, Carol Moore

Die Sitzung fand am 6. März im Linden Hill Hotel von Bethesda statt. Es nahmen teil:

Marietta Carr — Alpha
Dr. Dennis Donohue — BoB
Dr. Marilyn Horowitz — NYBC
Dr. Peter Page — ARC
Dr. Robert Gerity — BoB
John Hink — Cutter
Dr. Johanna Pindyck — NYBC
Bob Reilly — ABRA
Dr. Toby Simon — AABB
Rick Srigley — Hyland
Dr. Mick Rodell — Armour/Revlon (Vorsitzender)

Zusammenfassung

1. Zur Frage des Beginns mit Hepatitis-B-Core-Antikörper- (anti-HBc) -Tests bei Spendern von Ausgangsplasma: Nach 5stündiger Diskussion wurde abgestimmt. Donohue, Srigley und Hink sprachen sich dafür aus. Alle anderen (außer Gerety, der sich wohl der Stimme enthielt) waren dagegen.
2. Positionspapiere zu den beiden Ansichten werden verfaßt und vor der nächsten Sitzung Ende April oder im Mai dem FDA-Beirat für Blutprodukte vorgelegt werden. Srigley soll die „Pro"-Gruppe leiten, Simon für die „Contra"-Position verantwortlich zeichnen.

. . .

Dokument 52

Schreiben des Amerikanischen Roten Kreuzes, Blutspendedienste, Region Mittelkalifornien, v. 29. März 1984:

S. Gerald Sandler, M.D.
Associate Director
Medical and Laboratory Services
American Red Cross Blood Services
National Headquarters
Washington, D.C. 20006

. . .

Auf unserer Sitzung des Medizinischen Beirats vom 24. März 1984 wurde ein eindeutiger Konsens zugunsten von Anti-HBc-Tests in unserer Region erzielt. Die negativen Faktoren der Kosten und der Unspezifität des Tests wurden akzeptiert, doch die ausschlaggebenden Faktoren sind die weitere dramatische Zunahme von AIDS im lokalen Bereich, der erwiesene Fehlschlag des freiwilligen Screening-Programms auf lokaler Ebene, die berechtigte Hoffnung auf eine mittelhohe Empfindlichkeit bei der Erkennung besonders AIDS-gefährdeter Personen im lokalen Bereich sowie ein leidlich gesicherter Zusammenhang mit der Non-A-Non-B-Hepatitis. Die Sitzung war gut besucht, und in dem Beirat sind Hämatologen und Pathologen vertreten. In der Praxis führen alle Blutbanken bestimmte Laborscreenings durch oder werden dies tun, und ein Verzicht darauf wird im Hinblick auf die Öffentlichkeitsarbeit bei den Spendergruppen und in der Gesellschaft schwierig werden.

Wir glauben nicht, daß anti-HBc-Tests für das gesamte Land geeignet sind und sind der Auffassung, daß dieser Test in Gebieten mit geringem AIDS-Risiko nicht durchgeführt werden sollte. In Gebieten mit hohem AIDS-Risiko sind gegenwärtig gesonderte Normen angemessen, und jedes Gebiet evaluiert die lokalen Risiken, Daten und Ressourcen, um sinnvoll reagieren zu können. Sie können mir glauben, daß meine grauen Haare seitdem exponentiell wachsen.

. . .

Dokument 53

Anweisung der Fa. Cutter an die ihr angeschlossenen Plasmazentren vom 16. März 1984

Cutter

An: Leiter der Cutter angeschlossenen Plasmazentren — Datum: 16. 03. 1984

Von: Mary Rae — cc: DI/WAT/REB Reg.-Manager-Eigentümer von Plasmazentren

Betreff: Hepatitis-B-Core-Antikörper-positive Spender

In der Anlage finden Sie die CSOP-Verfahren zur Trennung von MBc-Antikörper-positivem von MBc-Antikörper-negativem Plasma. Plasma von MBc-Antikörper-positiven Spendern wird zu Spezialplasma (Plasma-Typ S, braune Kontrollnummern, braune Ausgangsplasma- (human) -Etiketten, braune Karton-Etiketten). Spezialplasma muß nicht durch einen Spendercode abgesondert werden.

Mit der Sammlung von Spezialplasma bitte am 2. April, 14. Woche, beginnen

...

Dokument 54

Anweisung der Fa. Cutter an die ihr angeschlossenen Plasmazentren vom 30. Oktober 1984

Cutter

An: Leiter der Cutter angeschlossenen Plasmazentren — Datum: 30. 10. 1984

...

Cutter hat die Hepatitis-B-Core-Antigen-Tests eingestellt ...

...

Spezialplasma entstand aufgrund von Cutters Verpflichtung, alles Menschenmögliche zu tun, um eine AIDS-Übertragung über unsere Produkte zu verhüten. Während der Herstellung hitzebehandelte Plasmaprodukte haben bisher noch nie zu einer Hepatitis-Übertragung geführt und dürften, wie postuliert wurde, unter Umständen auch kein AIDS übertragen. Die einzigen nicht hitzebehandelten Cutter-Produkte waren unsere Gerinnungsfaktoren Koate® und Konyne®. Wir haben mittlerweile eine Technik entwickelt, mit der wir beide Produkte hitzebehandeln können, doch ist es für Zeitreihen mit Daten, die die absolute Sicherheit belegen, natürlich noch zu früh. Der Medizinisch-Wissenschaftliche Beirat der National Hemophilia Foundation empfiehlt nun hitzebehandelte Gerinnungsfaktor-Konzentrate und geht dabei davon aus, daß die AIDS-Sicherheit erst noch bewiesen werden muß. Wir sind davon überzeugt, daß unsere Forschungs- und Entwicklungsbemühungen zu Daten führen werden, mit denen sich die Inaktivierung des AIDS-Virus nachweisen läßt. Dementsprechend haben wir beschlossen, unsere Gerinnungsprodukte 72 Stunden lang bei 68° C hitzezubehandeln und die Hepatitis-B-Core-Antigen-Tests einzustellen.

Darüber hinaus nimmt Cutter an der Entwicklung des HTLV III-Antikörper-Tests teil, der weitaus AIDS-spezifischer als der Hepatitis-Core-Antikörper-Test sein und eine sehr geringe Inzidenz von positiv Getesteten aufweisen wird. Wir hoffen, bis Mitte 1985 über dieses Hilfsmittel verfügen zu können.

...

Dokument 55

Schreiben des US-Gesundheitsministeriums an die Fa. Cutter vom 7. Juli 1982

Gesundheitsministerium **7. Juli 1982**

Lee G. Hershberger, Ph. D.
Cutter Laboratories, Inc.
Fourth and Parker Streets
Berkeley, CA 94701

Sehr geehrter Herr Dr. Hershberger,

das Bureau of Drugs and Biologics wird, wie von den Herstellern erbeten, am 9. September 1982 ein Treffen veranstalten, um die Thematik der Wärmebehandlung von AHF und Faktor IX zur Minimierung von Hepatitis-Übertragungen durch diese Produkte zu erörtern.

. . .

gez. Dennis M. Donohue, M. D.

Dokument 56

Cutter-Vermerk vom 10. Februar 1983

Cutter **10. Februar 1983**

für: M. M. Sternberg

von: S. J. Ojala

Betreff: Aktualisierung hinsichtlich AIDS

Bislang gab es zum Thema AIDS keine neuen dramatischen Entwicklungen. Die Anzahl der bestätigten Fälle beträgt mehr als 1 000, und in Europa wurden rund 100 Fälle entdeckt. Die Anzahl der betroffenen Bluter beläuft sich auf ungefähr 14 plus 10 zusätzliche „Verdachtsfälle". Bis jetzt gibt es sechs Todesfälle unter Blutern.

Auf die FDA (OoB) wird beträchtlicher Druck ausgeübt, wärmebehandelte oder chemisch behandelte Produkte möglichst bald zuzulassen. Die offizielle Haltung lautet, daß das Verfahren nur eine gewisse Minimierung der Infektiosität für Hepatitis B erbringt, die Vorteile im Hinblick auf die Non A/Non B-Hepatitis jedoch weitaus bedeutsamer sind und den Ausbeuteverlust rechtfertigen.

. . .

Dokument 57

Cutter-Vermerk vom 7. Januar 1983

Cutter **7. Januar 1983**

für: M. Mozen

von: R. E. Louie

Betreff: Telefonkonferenz-Gespräch mit E. Tabor über die AHF Schimpansen-Studie

nachrichtlich an: M. Sternberg
C. Moore

Dr. Tabor wurde im Beisein von Carol Moore angerufen, um den Stand unserer Untersuchung von pasteurisiertem AHF an Schimpansen zu erörtern.

...

Dr. Tabor wies darauf hin, daß im OoB die Hersteller gerne dazu ermuntert werden, Anträge auch ohne abgeschlossene Untersuchungen einzureichen. Selbst wenn schlimmstenfalls der Kontrollschimpanse nicht an HBV erkrankt, so würde die Zulassung für die Pasteurisation des AHF dennoch erteilt.

...

Carol Moore gab an, daß wir unseren Antrag im Februar einreichen und das Bureau über den Fortgang unseres Schimpansen-Tests auf dem laufenden halten werden.

...

Dokument 58

Cutter-Vermerk vom 4. Januar 1983

Cutter

An:	M. M. Sternberg	Datum: 04. 01. 1983
Von:	M. Mozen	cc: R. E. Louie
Betreff:	Tests von hepatitissicherem Koate® bei Schimpansen	

In dem Reisebericht von R. S. Schwartz (13. 12. 1982) wird angedeutet, die neuesten von Hyland gemeldeten Daten könnten die Wirksamkeit der Pasteurisierung als Methode zur Hepatitis B-Inaktivierung in Zweifel ziehen. Die Folgewirkungen dieser Ergebnisse für unser hepatitissicheres Koate®-Programm verdienen einige Anmerkungen.

Zuerst einmal besteht Grund zu der Annahme, daß sich das Erhitzungsverfahren von Hyland deutlich von unserem unterscheidet, was Dave Aronson Dr. Schwartz direkt mitteilte. Außerdem sind mehrere Gerüchte im Umlauf, wonach das Hyland-Produkt in dem Endbehälter in gefriergetrockneter Form erhitzt wird. Bemerkungen von Dr. J. P. Allain decken sich mit dieser Möglichkeit. Sollte dies tatsächlich zutreffen, wäre es nicht überraschend, wenn das Hepatitis B-Virus nicht inaktiviert würde.

...

An unserer derzeitigen Studie über hepatitissicheres Koate sind 3 Schimpansen beteiligt; ... Gegenwärtig sprechen die Daten eindeutig dafür, daß unser Pasteurisierungsverfahren die Non-A-Non-B-Hepatitis inaktiviert. Obwohl wir unsere Schimpansen länger als geplant (1 Jahr statt 6 Monate) beobachten werden, braucht dies unseren Zeitplan im Hinblick auf die Einreichung unseres PLA-Änderungsantrags zum Einschluß der Hitzepasteurisierung nicht zu verzögern. Wir gedenken, den Antrag wie geplant im 2. Quartal 1983 einzureichen und 1983 hoffentlich die Zulassung zu erhalten. Diese Schätzung hängt von zufriedenstellenden klinischen Ergebnissen und der erfolgreichen Einführung des Verfahrens in der Herstellung ab.

Die jüngsten Besorgnisse über AIDS und seine mögliche Übertragung durch einen Infektionserreger dürften zu einer zügigen Prüfung und Genehmigung des Antrags beitragen. Auch ohne Vorliegen eindeutigen Datenmaterials ist es sicherlich logisch, daß ein erhitztes Produkt — ohne Verlust an klinischer Wirksamkeit — potentiell sicherer als ein nicht erhitztes sein müßte. Ein solches Produkt sollte denjenigen, deren Leben davon abhängt, auch ohne den endgültigen eindeutigen Nachweis seiner Freiheit von Hepatitis und/oder AIDS sobald wie nur möglich zugänglich gemacht werden.

Dokument 59

Cutter-Vermerk vom 12. Januar 1983 bezüglich des Treffens der AHF Task Force

Cutter **12. Januar 1983**

für: diejenigen, die Kopien erhalten

von: John Hink

Betreff: Notiz über das Treffen der AHF Task Force

Hiermit erinnere ich Sie daran, daß das erste Treffen unserer AHF Task Force im Jahre 1983 am 20. Januar stattfinden wird ...
Die Tagesordnung wird (mehr oder weniger) folgendermaßen aussehen:

...

2. Aktualisierung der Schimpansen-Studie.

...

5. Zusammenfassung der deutschen Qualitätsprofil-Studie.

Dokument 60

Cutter-Vermerk vom 12. Januar 1983 bezüglich Ergebnisse der Schimpansentests

Cutter **12. Januar 1983**

für: W. F. Schaeffler,
K. H. Fischer,
Jan Hjorth

von: M. M. Sternberg

nachrichtlich an: M. M. Mozen
T. Cooper

Betreff: Pasteurisierter AHF — Ergebnisse der Schimpansentests

Am 11. Januar 1983 teilte uns das Primate Research Center, in dem unsere Schimpansentests durchgeführt werden, mit, daß anhand einer Blutanalyse bei dem Testschimpansen Hepatitis B-Kern- und Oberflächenantikörper festgestellt wurden ...

Diese Ergebnisse entsprechen nicht unseren Hoffnungen und können für unser Programm zur Erzielung eines Hepatitis-sicheren AHF einen Rückschlag bedeuten.

...

Die in der Erzeugung von pasteurisiertem AHF und Konyne® tätigen Forscher werden eine Statusüberprüfung vornehmen und eine Empfehlung für die künftige Forschung aussprechen.

Dokument 61

Cutter-Vermerk vom 26. Januar 1983

Cutter **26. Januar 1983**

für: S. Ojala
von: C. Moore

nachrichtlich an: M. Sternberg
M. Mozen
B. Louie
J. Peterson
P. Brown

Betreff: Telefonat mit Dr. Tabor bezüglich der Untersuchung zu pasteurisiertem Faktor VIII

B. Louie umriß für Dr. Tabor die neueste Wendung der Ereignisse in unserer Studie zu pasteurisiertem Faktor VIII. Dr. Tabor zeigte Besorgnis über die Ergebnisse bei unserem Versuchstier, hielt jedoch das

Klima weiterhin für geeignet, um eine Produktlizenz-Änderung für das erhitzte Produkt zu beantragen. Dr. Tabor findet, die schwierigste Frage seien die Produktkennzeichnung und sicherzustellen, daß wir unsere Behauptungen mit Daten untermauern können.

...

Dokument 62

Schreiben des US-Gesundheitsministeriums vom 21. März 1983

AZ: 82—196

Michael F. Rodell, Ph. D.
Travenol Laboratories, Inc.
Hyland Therapeutics Division

...

Sehr geehrter Herr Dr. Rodell,

der Änderung Ihrer Produktzulassung für (humanen) Antihämophilie-Faktor mit dem Ziel der Genehmigung einer optionalen Wärmebehandlung wird zugestimmt. Diese Mitteilung wird Bestandteil Ihrer Unterlagen.

...

Zusammenfassung der Genehmigungsgrundlage

...

Firmenname: Travenol Laboratories, Inc.
Hyland Therapeutics Division

Diese Änderung betrifft einen wärmebehandelten (humanen) Antihämophilie-Faktor und dient dem Ziel einer Verringerung der Viruskontamination des Endprodukts.

Der Antihämophilie-Faktor wird nach einem Standardverfahren hergestellt. Während der Verarbeitung wird er nach einem firmeneigenen Verfahren (Patent angemeldet) erhitzt. Durch dieses Verfahren wird die Konzentration der Markerviren nachweislich auf ein Tausendstel ihrer ursprünglichen Konzentration verringert.

In-vitro-Charakterisierung

...

Die Faktor VIII-Gerinnungsaktivität wird durch dieses Erhitzungsverfahren im Durchschnitt um rund 10 % vermindert, während das Faktor VIII-Gerinnungsantigen im wesentlichen unverändert bleibt. Das Faktor VIII-assoziierte Antigen weist eine scheinbare leichte Abnahme auf ...

Dokument 63

US-Gesundheitsministerium

Tatsachen über AIDS, Juli 1983

...

Die Wissenschaftler haben die Ursache von AIDS noch nicht entdeckt, vermuten aber, daß die Krankheit durch ein Virus ausgelöst wird, das möglicherweise im Blut und/oder in Körperflüssigkeiten, wie z. B. Sperma, enthalten ist.

...

Vor kurzem ließ die FDA eine neue Wärmebehandlung zu, die der Pasteurisierung zur Behandlung von Blutprodukten, wie z. B. Faktor VIII, ähnelt. Durch dieses Verfahren wird die Wahrscheinlichkeit verringert, daß Blutprodukte durch Infektionserreger, wie z. B. den der Virushepatitis B und möglicherweise den AIDS-Erreger, kontaminiert werden.

Dokument 64

Cutter-Vermerk vom 23. August 1983

Cutter **23. August 1983**

an: M. Sternberg
von: S. J. Ojala

Betreff: Reisebericht, Washington, DC, 16. bis 18. August 1983

...

Ich ging dem Antrag für „nasses" wärmebehandeltes Koate® bei den Zulassungsmitarbeitern und den Wissenschaftlern des Office of Biologics nach und erläuterte, hier liege die allerhöchste Priorität unseres Unternehmens. ...

... erfuhr ich, daß Alpha einen Antrag für ein wärmebehandeltes Produkt gestellt hat. ... Ich habe den Eindruck gewonnen, daß eine Zulassung bald zu erwarten ist. Der Antrag von Armour in bezug auf Wärmebehandlung könnte aufgehalten werden, da das Unternehmen nach den Untersuchungen an Schimpansen das Verfahren geändert hat. ...

Ich legte der FDA dar, daß wir die Zulassung unseres „trockenen" Wärmebehandlungsverfahrens im November beantragen würden. Dort versteht man, daß dies für Clayton geschieht.

...

Dokument 65

Cutter — Schreiben vom 21. November 1983

...

Elaine C. Esber, M. D.
Direktorin des
Office of Biologic Research and Review
National Center for Drugs and Biologics
8800 Rockville Pike
Bethesda, Maryland 20205 HFN-800

Betreff: (Humaner) Antihämophilie-Faktor

Sehr geehrte Frau Dr. Esber,

Ziel dieses Schreibens ist die Änderung des Produktlizenzantrags für unseren (humanen) Antihämophilie-Faktor zum Einschluß eines optionalen „trockenen" Wärmebehandlungschritts bei unserem Glycinpräzipitat-Verfahren. Unser Glycinpräzipitat-Verfahren mit der Option der „nassen" Wärmebehandlung, Kenn-Nummer 83—341, wurde am 12. August 1983 beantragt und wird zur Zeit noch beim Office of Biologics bearbeitet.

...

Dokument 66

Ausschnitt aus dem Kurzprotokoll des Beirates für Blutprodukte vom 19. Juli 1983

Kurzprotokoll der achten Sitzung

...

8. Dr. Louis Aledort stellte die Empfehlung der National Hemophilia Foundation (NHF) vor, jedes Produktkonzentrat zurückzurufen, wenn es Material einer Person enthält, die später als AIDS-krank erkannt wurde oder einer Person, die nach dem besten medizinischen Urteil des Herstellers deutlich auf AIDS hinweisende Merkmale aufweist. Er wies je-

doch darauf hin, daß die NHF zum Zeitpunkt der Formulierung der Erklärung keinen Zugang zu den PMA-Daten hatte und daß über die weitere Verfügbarkeit von AHF eine große Besorgnis bestand.

9. Zusammenfassung

Es war sehr klar zu erkennen, daß der Ausschuß angesichts dieses komplexen Problems den Eindruck hatte, daß zwischen dem theoretischen Risiko, das ein Produkt für die Empfänger bedeutet, und der notwendigen ununterbrochenen Versorgung mit einer lebenserhaltenden Therapie ein Kompromiß geschlossen werden muß. Wie mehrere Panelmitglieder hervorhoben, wäre es unerwünscht, große Mengen eines Produkts zu vertreiben und zu verwenden, das Plasma eines eindeutig als AIDS-krank erkannten Spenders enthielte. Objektive und subjektive Symptome, die an AIDS denken lassen (z. B. anhaltende Lymphadenopathie, nächtliche Schweißausbrüche usw.) seien dagegen nicht eindeutig genug, um einen Rückruf des Produkts zwingend vorzuschreiben. In der Frage des Produktangebots wurde hinreichende Besorgnis geäußert, um den Ausschuß von einem Rat an die Behörde abzubringen, eine unumstößliche amtliche Position zu beziehen und den automatischen Rückruf zu verlangen, was die Produktverfügbarkeit wahrscheinlich gefährden würde. ...

Der Konsens im Ausschuß ging dahin, daß in dem Fall, daß Blut von einem Spender, der AIDS haben könnte, in einen Pool gelangt ist, auf einer Einzelfallbasis über einen Rückruf entschieden werden soll.

Dokument 67

Cutter-Vermerk vom 25. Juli 1983

Cutter

25. Juli 1983

für: diejenigen, die aufgelistet sind

von: S. J. Ojala

Betreff: Treffen des FDA Advisory Committee bezüglich AIDS/Rückruf 19. Juli 1983

J. Akers	J. Hjorth	E. Cutter
N. Ashworth	M. Mozen	C. Patrick
J. Cherry	M. Sternberg	W. Johnson
R. Cole	J. Hink	B. Modersbach
W. Ewald	W. F. Schaeffler	R. Rousell
K. Fischer	C. Treppa	
J. Ryan	C. Turner	

Zusammenfassung:

Der Beratungsausschuß für Blutprodukte kam am 19. Juli 1983 zusammen und hörte eine Diskussion von Staat, Industrie und Produktverwendern zur Notwendigkeit von FDA-Maßnahmen für einen Rückruf von Produkten, die Plasma von AIDS-kranken Spendern enthalten. Der Beratungsausschuß entschied, daß Rückrufmaßnahmen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt seien.

Im einzelnen:

Zu den Zuhörern gehörten so gut wie alle mit Plasmaprodukten befaßten Personen der FDA einschließlich Meyer und Brandt, Vertreter der CDC, der NHF, des Roten Kreuzes (USA und Kanada) und ein recht umfassendes Spektrum repräsentierende Medienvertreter.

...

Die Branche war durch sich selbst vertreten, da die PMA zögerte, ohne Absegnung durch hochgestellte Vertreter innerhalb des Wirtschaftsverbands ihre Genehmigung zu erteilen.

...

... Rodell und ich ergriffen als einzige für die Wirtschaft das Wort. Wir vertraten den Standpunkt, daß jede Maßnahme in Richtung auf eine Politik des obligatorischen Rückrufs gemeinsam gesammelten Daten zufolge letztlich zu einer Verknappung des Endprodukts führen würde.

Die einzige Überraschung des Tages war die Aussage von Louis Aledort, in der NHF bestehe ein Konsens darüber, daß es bei jedem eindeutig nachgewiesenen oder verdächtigen Spenderplasma im Pool zu einem Rückruf kommen sollte. Bei der späteren Befragung erklärte er, dies sei nicht seine persönliche Ansicht.

Im Verlauf der Ausschußdiskussion wurde die Besorgnis offenkundig, daß Fertigprodukte, bei deren Herstellung eindeutig AIDS-kontaminiertes Plasma verwendet wurde, in Umlauf sein könnten. Die Situation rechtfertige keine zwingende Rückrufmaßnahme auf Bundesebene.

Dr. Mosely erwähnte, daß für Patienten, die diese Produkte nicht regelmäßig verwenden, ein Warnhinweis in der Packungsbeilage sinnvoll sein könnte. Der Konsens ging dahin, daß die meisten Hämophilen sich des AIDS-Risikos überaus bewußt sind.

...

Dokument 68

Schreiben des Stellvertretenden FDA-Direktors vom 23. August 1983 an den Stellvertretenden Gesundheitsminister

Datum: 23. August 1983

Von: Stellvertrender Direktor der Food and Drug Administration

Betreff: Empfehlungen des Beirats für Blutprodukte

An: Stellvertretender Gesundheitsminister

...

Wie Sie wissen, empfahl der Beirat, daß die Verfügbarmachung von AHF aus einem großen Plasmapool, zu dem Material eines Spenders gehörte, bei dem später das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS) oder dessen objektive und subjektive Symptomatik festgestellt wird, von Fall zu Fall evaluiert werden sollte, wobei die Richtigkeit der Diagnose, das Auftreten von Symptomen in bezug auf den Zeitpunkt der Plasmaspende und die Auswirkungen eines Rückrufs des AHF-Vorrats beurteilt werden sollten.

...

Anlage:

Kurzprotokoll der Sitzung des Beirats für Blutprodukte vom 19. Juli 1983

Dokument 69

Schreiben an die in Hämophiliezentren tätigen Ärzte bezüglich der Rückrufaktionen des Amerikanischen Roten Kreuzes und der Fa. Hyland-Travenol vom 26. August 1983

...

Wie Sie wissen wurden am 26. August 1983 die Faktor VIII-Chargen AHF 0577V007AA und AHF 0577V008AA des Amerikanischen Roten Kreuzes und die Faktor IX-Komplex- (Proplex) -Chargen 2706V207AA und 2706V208AA von Hyland von den Herstellern zurückgerufen, weil einer der Spender dieser Chargen 10 Monate nach der Spende Symptome des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS) bekommen hatte.

Es ist nicht bekannt, ob AIDS durch einen übertragbaren Erreger verursacht wird. Wenn AIDS übertragbar sein sollte, ist darüber hinaus nicht bekannt, wie hoch das Risiko einer Übertragung durch verschiedene Blutprodukte ist. Wir würden gerne zu einem Urteil darüber gelangen, ob Empfänger der obengenannten zurückgerufenen Chargen eine hohe Inzidenz von Immunanomalien oder eine hohe Prävalenz von Antikörpern gegen einen mit AIDS in Zusammenhang stehenden Erreger aufweisen. Dies muß in Reihenuntersuchungen geschehen, da die Inkubationszeit von AIDS allem Anschein nach recht lang ist. Angesichts der kürzlich bei symptomfreien Hämophilen gemeldeten Immunanomalien wird es wichtig sein, die mit den obigen Chargen versorgten Hämophilen einer vergleichbaren Hämophilengruppe gegenüberzustellen, die diese Chargen nicht bekommen haben. Wir möchten Sie um Ihre Unterstützung bei dieser Evaluierung bitten.

Den Unterlagen zufolge könnte(n) einer oder mehrere Ihrer Patienten Faktor VIII oder IX aus den obengenannten Chargen erhalten haben. Würden Sie uns bitte auf dem beiliegenden Formblatt mitteilen, ob dies zutrifft? Wenn ja und wenn Sie den (die) Patienten von dem Chargenrückruf in Kenntnis gesetzt haben, möchten wir Sie bitten, einen Fragebogen über diese (n) Patienten auszufüllen — nach Möglichkeit mit dessen (deren) Unterstützung — und für die sofortige Einschickung an die CDC jedem einzelnen Patienten 100 cm^3 Frischblut zu entnehmen. Im Idealfall sollte das Blut innerhalb von 8 Stunden nach der Entnahme bei den CDC eintreffen. Darüber hinaus möchten wir Sie bitten, auf ähnliche Weise einen Fragebogen auszufüllen und eine Blutprobe bei einem anderen Ihrer Hämophiliepatienten zu entnehmen, der das gleiche Geschlecht und die gleiche Rasse wie der Chargenempfänger hat, genau so alt (± 5 Jahre) ist, dem gleichen Hämophilietyp (A oder B) angehört und den gleichen Faktor (VIII oder IX) erhält. Faktor VIII-Empfänger sollten außerdem ungefähr die gleiche Faktormenge pro Jahr bekommen (< 15 000 Einheiten, 15 000—29 999 Einheiten, 30 000—44 999 Einheiten, 45 000—59 999 Einheiten, > 60 000 Einheiten). Für erneute Laboruntersuchungen müssen bei beiden Patienten nach 6 sowie nach 12 Monaten Blutproben entnommen werden. Angesichts der anscheinend langen Inkubationszeit von AIDS kann es sich als erforderlich erweisen, nach 24 Monaten eine weitere Probe zu entnehmen. Diese Entscheidung wird auf der Grundlage der Analysen früherer Proben gefällt werden.

...

Dokument 70

Gesprächsnotiz vom 31. Oktober 1983 bezüglich des Rückrufs von 16 Chargen Faktor VIII und IX durch die Firma Cutter

31.10.83, 11.00 Uhr An: Dr. Gibson

Vertreter des OOB: Tom Bozzo
Vertreter der
Organisation: Dr. Parkman
Organisation: Wiss. Dir. NCDB
Betreff: Cutter Labs. — Marktrücknahme
15 Chargen Faktor VIII, 1 Charge Faktor IX
(in beiden Fällen Plasma von AIDS-krankem Spender)

Dr. Parkman teilte mir folgendes mit:

1. Cutter hat heute morgen beschlossen, 15 Chargen Faktor VIII und eine Charge Faktor IX, die aus Pools mit Plasma eines Spenders, der AIDS hatte, stammen, vom Markt zu nehmen. Die Entscheidung fiel nach einer Sitzung mit Dr. William Miller und Dr. Joseph Bove vom Blood Advisory Committee, Dr. Dennis Donohue und Frau Ann Hoppe, DBBP, Dr. Steve Ojala, Cutter, und dem President von Miles Labs. (Name nicht bekannt).
2. Aus diesen Pools hergestellte NSA und PPF sind nicht betroffen.
3. Der Spender, ein 30jähriger männlicher Homosexueller, spendete bis zum 16. September 1983 in Austin, Texas, 50mal Blut. Er wies während dieses Zeitraums keinerlei objektive oder subjektive AIDS-Symptome auf (wie Gewichtsverlust, Lymphknotenvergrößerung). Allerdings wurde er am 27. September 1983 ins Krankenhaus aufgenommen und zeigte eine im Hinblick auf PCP (Pneumocystis carinii-Pneumonie) positive Biopsie und ein anomales T-Zell-Verhältnis. Er starb im Oktober 1983.
4. Cutter hat sämtliches firmenintern vorhandenes Material des Spenders unter Quarantäne gestellt.
5. Der Vorfall ist in Austin, Texas, in die Presse gelangt, und Dr. Esber erörtert die Frage zur Zeit mit der Pressestelle (Bill Gregg).
6. Es ist gegenwärtig nicht klar, ob Cutter eine Pressemitteilung herausgeben wird.
Die Marketingabteilung von Cutter ist über die Einzelheiten der Maßnahme auf dem laufenden.
7. Dr. Donohue diskutierte dieses Thema am letzten Wochenende mit einem Vertreter der Washington Post.
8. Dr. Parkman wird die CDC von der Maßnahme in Kenntnis setzen.

Wir erörterten die angemessenen Folgemaßahmen — die Dokumentation der Firmenstrategie in den einzelnen Niederlassungen, den Produktvertrieb usw. sowie die potentielle Notwendigkeit behördlicher Kontrollmaßnahmen.

Dokument 71

Cutter-Vermerk vom 28. März 1984

Cutter

An: siehe Verteiler Datum: 28. 03. 1984

Von: Jean F. Huxsoll — QA

Betreff: Rücknahme von Koate® und Konyne®
mit Material von AIDS-krankem Spender —
Statusbericht Nr. 8 — Abschlußbericht

Verteiler:

Kopie 1: Dr. W. Schaeffler, Dr. K. Fischer, J. V. Hjorth, G. Simonalle, J. Akers, Dr. N. Ashworth, Dr. E. Greene

Kopie 2: J. D. Ryan, C. F. Patrick, J. Peterson, Dr. G. Akin

Kopie 3: Dr. M. Sternberg, Dr. G. Nakamura, Dr. F. ElMahdy, Dr. R. Rousell, Dr. Steve Ojala

Kopie 4: J. H. Cherry, J. Hink, C. Turner, R. L. Cole, L. Franke

Kopie 5: E. Wiechert — CL

Kopie 6: B. Modersbach

Kopie 7: S. Cullen

Es folgt eine zusammenfassende Aufstellung des zurückgegebenen Materials.

Ch-Nr.	Freigegeben	Vorhandene Produkte Beginn der Rücknahme	Vertrieben	Zurückgegeben
NC8458	5.239	3	5.236	255
NC8460	5.104	10	5.094	870
NC8460	5.760	336	5.424	1.421
NC8462	7.483	4.873	2.610	1.316
NC8465	5.034	2.609	2.425	0
NC8466	6.700	3.650	3.050	0
NC8470	5.681	683	4.998	906
NC8474	5.135	0	5.135	0
NC8475	9.565	931	8.634	695
NC8476	7.198	1.419	5.779	2.964
NC8477	2.807	215	2.592	666
NC8479	5.533	5.054	479	426
NC8480	5.449	818	4.631	1.113
NC8489	4.955	4.726	229	214
NC8493	7.544	3.815	3.729	3.382
NC9117	4.606	0	4.606	1.358

Seit dem Bericht vom Februar haben sich im wesentlichen keine Veränderungen ergeben. Dies ist der Abschlußbericht über die Rücknahme. Als Aufgabe verbleibt noch die Erfassung der wenigen Einheiten, die noch zurückgegeben werden könnten und die Behandlung dieser Charge, zu dem von der BMC empfohlenen Zeitpunkt auf die dafür vorgesehene Art und Weise.

(Unterschrift)

Dokument 72

Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie vom 14. November 1983

Stellungnahme

der im Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie vertretenen Hersteller von Faktor VIII-Präparaten zum Thema AIDS-Übertragung durch Faktor VIII-Präparate auf Hämophile

Wie schon aus dem Titel der Stellungnahme ersichtlich, beschränken wir uns auf Faktor VIII-Präparate, obwohl zu den Blutgerinnungsfaktor VIII-haltigen Humanarzneimitteln unter anderem auch Vollblut, Frischplasma und Kryopräzipitate gehören.

1. Zunächst einige allgemeine Fakten. Man geht von hundert Hämophilen pro 1 Mio. Einwohner weltweit aus. Demzufolge gibt es in den USA ca. 22000, in Europa ca. 25000 und in der Bundesrepublik Deutschland ca. 6000 Hämophile. Hiervon haben jeweils die Hälfte eine schwere Hämophilie.

   Faktor VIII-Konzentrate gibt es seit 1968. Durch sie ist eine erhebliche Verbesserung in der Versorgung der Hämophilen eingetreten: Eine entscheidende Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Lebenserwartung. Aufgrund dessen konnten diese wieder in die Arbeitswelt eingegliedert werden und sie sind nicht mehr, wie vorher die Patienten mit schwerer Hämophilie, Pflegefälle.

Seit ihrer Einführung sind diese Produkte langfristig, d. h. über Jahre hinweg, insbesondere Patienten mit schwerer Hämophilie verabreicht worden. Dabei sind folgende Nebenwirkungen bekanntgeworden:

Virushepatitisübertragungen sowie Unverträglichkeitsreaktionen wie allergische Reaktionen, Fieber und Hämolysen. Diese Risiken sind durch die Weiterentwicklung der Präparate, z. B. Reinigung, und die diagnostischen Fortschritte bei der Spenderauswahl laufend reduziert worden.

Das hat es auch ermöglicht, daß zum Teil auf eine kontrollierte Selbstbehandlung übergegangen werden konnte. Daneben wurde und wird als Risiko eine Übertragung von Cytomegalie- und Epstein-Barr-Viren diskutiert. Ein Kausalzusammenhang mit der Verabreichung von Faktor VIII-Konzentraten wurde trotz erheblich verbesserter Diagnostik bisher jedoch nie nachgewiesen und auch im Faktor VIII-Konzentrat selbst konnten diese Viren bisher nicht nachgewiesen werden.

Als weiteres potentielles Risiko wird neuerdings die Übertragung von AIDS diskutiert. Bisher wurde aber kein spezifisches Agens für die AIDS-Übertragung nachgewiesen. Bis heute ist in der Bundesrepublik Deutschland — nur dieses Land ist hinsichtlich der Versorgung mit Faktor VIII-

Präparaten mit den USA vergleichbar, da 90 % der Faktor VIII-Konzentrate, die in Deutschland verbraucht werden, entweder direkt aus den USA importiert werden, oder aus US-Plasma hergestellt werden — kein **gesicherter** Hämophilie-AIDS-Fall aufgetreten, obwohl die Anwendung von Faktor-VIII-Präparaten gleichlang erfolgt und pro Patient sogar höher liegt als in den USA. In den USA gibt es bisher 18 vom CDC anerkannte Hämophilie-AIDS-Fälle. War Faktor VIII das übertragende Medium, hätten in der Bundesrepublik Deutschland schon einige gesicherte Fälle auftreten müssen.

2. Unabhängig davon ist jedoch, selbst wenn man unterstellt, daß durch die Gabe von Faktor VIII bei Hämophilen AIDS hervorgerufen werden kann, aus der Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig abzuleiten, daß auch bei Vorliegen eines solchen Risikos die Hämophilen auf die Einnahme von Faktor VIII-Konzentraten nicht verzichten können.

   In den USA sind ca. 0,08 % (18 von ca. 22 000) der Hämophilen von AIDS betroffen, während es in der Bundesrepublick Deutschland noch keinen gesicherten Fall gibt. Würden jedoch die Hämophilen in den USA keine Gerinnungspräparate nehmen, wäre das Risiko von schwersten, vielfach tödlichen Blutungen um ein Vielfaches höher als das evtl. AIDS-Risiko. Sogar zur Zeit sind Blutungen, trotz des Vorhandenseins von Faktor VIII-Präparaten, mit weitem Abstand Todesursache Nummer 1 bei Hämophilen in den USA.

   Auch für die Bundesrepublik Deutschland sind Blutungen Todesursache Nummer 1 bei den Hämophilen. Erst durch die Einführung von Faktor VIII-Präparaten ist es möglich geworden, den Hämophilen ein annähernd normales Leben zu ermöglichen. Ohne die Gerinnungspräparate würde die Gefahr schwerer gesundheitlicher Schäden und tödlicher Blutungen noch sehr viel höher sein. Dieses Risiko wird durch die Faktor VIII-Präparate minimiert. Demgegenüber kann das Risiko einer möglichen AIDS-Übertragung, für die es bisher noch keinerlei Beweise gibt, nicht ins Gewicht fallen.

   Im übrigen gehen wir davon aus, daß zu dieser Frage die anwesenden Sachverständigen, insbesondere die Behandler von Hämophilen, sich äußern werden.

3. Was kann man dennoch rein vorsorglich für den Ausschluß des hier unterstellten, nach unserer Ansicht wahrscheinlich nicht gegebenen Risikos einer Übertragung eines AIDS-Agens durch Faktor VIII-Präparate tun:

   3.1
   Ist ein nationales Blutprogramm, basierend auf der unentgeltlichen Spende eine Lösung, so wie es der Europarat empfohlen hat, ein Vorschlag, den das BGA in seiner Presseerklärung vom 06. 09. 1983 referiert hat?

   Es gibt keinen einzigen Beleg dafür, daß in Deutschland gewonnenes Plasma hinsichtlich der Übertragung von Infektionen sicherer ist als das in den USA nach den Richtlinien der FDA gewonnene Plasma. Ebensowenig gibt es einen Beleg dafür, daß das Plasma von unentschädigten Spendern sicherer ist als das von entschädigten. Im Gegenteil existieren Untersuchungen, in denen nachgewiesen wird, daß beide Plasmen hinsichtlich des Infektionsrisikos gleichwertig sind. Hinsichtlich der T4/T8-Relation existieren Studien aus Australien, England, Schottland und den Vereinigten Staaten, die besagen, daß Hämophile, die ausschließlich mit Faktor VIII-Präparaten aus dem Plasma unbezahlter Spender behandelt wurden, die gleichen Immunverschiebungen haben wie Empfänger von industriell hergestellten Faktor VIII-Präparaten in anderen Ländern. Unabhängig davon ergibt sich, selbst wenn man unterstellt, ohne daß hierfür Anhaltspunkte vorliegen, daß ein nationales Blutprogramm ein mögliches Infektionsrisiko mindern könnte, aus den nachfolgenden Zahlen, daß ein nationales Blutprogramm, basierend auf der unentschädigten Spende, in der Bundesrepublik Deutschland nicht realisierbar ist.

   Der Gesamtverbrauch an Faktor VIII-Präparaten in der Bundesrepublik Deutschland belief sich 1982 auf ca. 200 Mio. Einheiten. Um 200 Mio. Einheiten Faktor VIII zu gewinnen, benötigt man ca. 1 Mio. Liter Plasma. Hierfür sind 2 Mio. Plasmapherese-Spenden oder 4 Mio. Vollblut-Spenden erforderlich. Die Herkunft dieser 200 Mio. Einheiten Faktor VIII setzte sich 1982 wie folgt zusammen (die Zahlen dürften auch für 1983 zutreffen):

   a) Ca. 5 % = 10 Mio. Einheiten sind sogenannte Kryopräzipitate, die vorwiegend von den staatlich-kommunalen und den DRK-Blutspendediensten hergestellt werden.

   b) Weitere ca. 5 % sind von Industrieunternehmen hergestellte Faktor VIII-Präparate aus Plasma, das in Deutschland und Europa gewonnen wird.

   c) Ca. 90 % = 180 Mio. Einheiten stammen entweder direkt aus den USA oder werden aus US-Plasma hergestellt.

   Bei Einführung eines nationalen Blutprogramms müßten daher Spenden zur Herstellung von mindestens 180 Mio. Einheiten Faktor VIII zusätzlich in Deutschland aufgebracht werden. Dies kann auch nicht mittelfristig durch die Steigerung der Blutabnahmen in Deutschland ausgeglichen werden, wie die derzeitigen Zahlen zeigen.

   In der Bundesrepublik Deutschland werden im Jahr ca. 3 Mio. Blutspenden abgenommen, wovon ca. ⅔ auf die DRK-Blutspendedienste entfallen, ⅓ auf die staatlich-kommunalen Blutspendedienste (letztere entschädigen die Spender ebenso wie die Industrie). Hieraus könnten ca. 750 000 Liter Plasma gewonnen werden. Aus diesen Vollblutspenden werden die oben erwähnten ca. 10 Mio. Einheiten Gerinnungspräparate hergestellt, wofür ca. 40 000 Liter Plasma aufgewendet werden. Selbst wenn die übrigen Spenden zu Gerinnungsprodukten verarbeitet werden könnten, was unmöglich ist, da dieses Vollblut und Plasma für die Herstellung von anderen Blutprodukten benötigt

wird, die für die Behandlung anderer Krankheiten unentbehrlich sind und damit keinesfalls zur Verfügung stehen, würde dies gerade zur Herstellung von ¾ der benötigten Gerinnungspräparate reichen. Auch dann wäre also immer noch eine erhebliche Unterversorgung des bundesrepublikanischen Marktes mit Faktor VIII-Präparaten gegeben, daneben wäre die Versorgung mit sonstigen, zum Teil lebensnotwendigen Blutprodukten ausgeschlossen.

Diese Zahlen belegen, daß es völlig illusorisch ist, durch die Erhöhung des Aufbringens von Plasma in der Bundesrepublik Deutschland die Einfuhren aus den USA überflüssig zu machen. Wenn es den Blutspendediensten bisher trotz erheblicher Werbung nur gelungen ist, ca. 3 Mio. Spenden im Jahr zu erhalten, von denen ganze 160 000 Spenden zur Herstellung von Gerinnungspräparaten zur Verfügung stehen und von denen zudem über 1 Mio. Spenden von **entschädigten** Spendern stammen, ist nicht zu erwarten, daß es in absehbarer Zeit gelingen wird, diese Spendenzahl um ca. 133 % zu steigern und **zusätzlich** 3,8 Mio. Vollblutspenden zu gewinnen. Ist schon dies völlig ausgeschlossen, so wird es noch viel unmöglicher, wenn man darüber hinaus auch noch die Entschädigung von Spendern abschaffen würde. Dann hätten wir ein Aufkommen in der Bundesrepublik Deutschland von nicht einmal 2 Mio. Vollblutspenden und es müßten zusätzlich 4,8 Mio. Vollblutspenden gewonnen werden, eine Steigerung um fast 250 %. Es ist offenkundig, daß dies nicht möglich ist, zumal das DRK bereits jetzt in Teilbereichen auf die Entschädigung von Spendern übergehen muß, um sein gegenwärtiges Aufkommen an Blut von 2 Mio. Spenden im Jahr zu erzielen.

3.2
Wirksame, kurzfristig realisierbare Maßnahmen zur Reduzierung eines unterstellten Risikos, die zum Teil schon ergriffen worden sind, sind nach unserer Ansicht die folgenden:

1. Spenden aus Gegenden, wo gehäuft AIDS-Fälle auftreten, sollten nicht mehr zur Herstellung von Faktor VIII-Präparaten benutzt werden. Dies haben die **Industriefirmen** unverzüglich nach Erkennen des AIDS-Problems in Abstimmung mit der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA veranlaßt. Die industriellen Hersteller von Faktor VIII-Präparaten, für die ich hier spreche, verarbeiten alle bis zur Klärung der Kausalität kein Plasma aus den Hochburgen der AIDS-Erkrankungen.

2. Erlaß einer Vorschrift, nach der eine Rückverfolgungsmöglichkeit des eingesetzten Plasmas bis zum Spender möglich ist. Dies hat die Industrie bereits vor Jahren angeregt und sie unterwirft sich bereits auf freiwilliger Basis einer solchen Kontrolle durch die Länderüberwachungsbehörden.

3. Einführung der Chargenprüfungspflicht zusätzlich zur Pflicht der Einzelzulassung. Auch diese Forderung hat die Industrie bereits seit längerer Zeit erhoben.

4. Erlaß von verbindlichen Herstellungsrichtlinien zur Sicherung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Blutprodukten. Auch hier hat die Industrie bereits im Jahre 1977 Herstellungs- und Prüfungsvorschriften für gefrorenes Frischplasma erstellt und angeregt, diese verbindlich einzuführen. Damit soll ein umfassender Spender-, Personal- und Empfängerschutz gewährleistet werden, letzterer durch das Vorschreiben von ausführlichen Untersuchungen der Spender sowie detaillierten Dokumentationspflichten.

5. Weiterentwicklung der Herstellungsverfahren. Wie oben dargelegt, ist seit Einführung der Faktor VIII-Konzentrate eine ständige Verbesserung der Produkte durch z. B. zusätzliche Reinigungsschritte erreicht worden. Auch zur Zeit wird auf diesem Gebiet weitergearbeitet, oder sind Verfahren entwickelt worden bzw. in Vorbereitung, um durch zusätzliche virusinaktivierende Schritte bei der Herstellung von Faktor VIII-Konzentraten die Sicherheit dieser Präparate zu erhöhen.

   Mit diesen Maßnahmen kann das hypothetische Risiko gemindert werden, ohne daß die notwendige Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland gefährdet wird.

4. Zusammenfassend ist festzuhalten:

   1. Eine Kausalität zwischen der Gabe von Faktor VIII-Konzentraten und AIDS ist **nicht** bewiesen.

   2. Die Hämophilen in der Bundesrepublik Deutschland sind existentiell auf Faktor VIII-Konzentrate angewiesen.

   3. Auf die Therapie mit Faktor VIII-Konzentraten kann **keinesfalls** verzichtet werden, da die daraus folgende **sichere** Gefährdung der Hämophilen das hypothetische Risiko einer AIDS-Übertragung **weit** übersteigt.

   4. Das Risiko durch die Gabe von Faktor VIII-Konzentraten hat sich darüber hinaus seit deren Einführung hinsichtlich der Übertragung von Infektionen und der seit Beginn bekannten Nebenwirkungen erheblich verringert.

Berlin, den 14. 11. 1983

Dokument 73

Bescheid des BGA zur Abwehr von Arzneimittelrisiken — Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel vom 8. Juni 1984

Pharmazeutische Unternehmer
(s. Verteiler)

An alle Stufenplanbeteiligten (außer Vet.)

Abwehr von Arzneimittelrisiken

Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel

Unser Schreiben: G V 7251-01-08301/1 vom 26. 09. 1983

Bescheid

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassung(en) des (der) Arzneimittel(s)

s. Verteiler

wird (werden) wie folgt geändert:

A. Mit Wirkung zum 01. September 1984 wird angeordnet:

I. In die Packungsbeilage sind folgende Angaben aufzunehmen:

1. Die Angaben im Abschnitt Anwendungsgebiete werden beschränkt auf:

a) „Bei angeborenem und erworbenem Blutgerinnungsfaktor VIII-Mangel, unter strenger Indikationsstellung (z. B. in der Regel bei schwerer und mittlerer Hämophilie oder zur Prophylaxe bei Eingriffen, die zu Blutungen führen können)".

b) „Bei v. Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Blutgerinnungsfaktor VIII-Mangel."

Die hier genannten Anwendungsgebiete dürfen nur insoweit angegeben werden, wie sie bereits im Rahmen der Anzeige nach Art. 3 § 7 AMG beansprucht oder nach dem Arzneimittelgesetz von 1976 zugelassen wurden.

2. Im Abschnitt Zusammensetzung ist:

a) der wirksame Bestandteil der Art nach wie folgt anzugeben:

„an Blutgerinnungsfaktor VIII angereicherte Humanplasmafraktion"; bei Präparaten mit blutgerinnungsspezifischer Zulassung ist der Zusatz aufzunehmen: „von Spendern der Blutgruppe . . ."

b) der wirksame Bestandteil der Menge nach in Internationalen Einheiten (I.E.) der Weltgesundheitsorganisation zu deklarieren:

„mit einer Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität von . . . I.E."
(zur Bestimmung der Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität siehe unter B II, 3.)

c) das Herstellungsland oder der Ort, in dem das Ausgangsmaterial gewonnen wurde und die Zahl der Spender, die zu der Charge beigetragen haben sowie die verarbeitete Plasmamenge wie folgt anzugeben:

„Das Präparat gehört zu einer Charge, die aus . . . l Plasma von . . . Einzelspendern aus . . . hergestellt worden ist."

d) die in der Bezugsmenge insgesamt enthaltene Menge an Proteinen anzugeben.

3. Im Abschnitt Nebenwirkungen sind folgende Angaben aufzunehmen:

„In sehr seltenen Fällen können durch die Anwendung von . . .*) Infektionserkrankungen durch die Übertragung von Erregern auch bislang unbekannter Natur (z. B. Erreger der Non A-Non B Hepatitis und des „erworbenen Immundefektsyndroms", AIDS) ausgelöst werden."

II. Änderungen der Beschriftung von Behältnis und äußerer Umhüllung:

a) Auf dem Behältnis ist der wirksame Bestandteil nach I, 2 a und b anzugeben.

b) Auf der äußeren Umhüllung sind die Angaben nach I, 2 a—d zu machen.

III. Alle Angaben in der Packungsbeilage sowie auf Behältnis und, soweit verwendet, auf äußerer Umhüllung, die den obigen Angaben widersprechen, sind zu streichen.

IV. Das (die) Arzneimittel darf (dürfen) nur mit einer gemäß § 11 AMG gestalteten Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden. Für jedes Arzneimittel, d. h. für jede Stärke und Darreichungsform, ist jeweils eine besondere Packungsbeilage erforderlich.

B. Mit Wirkung zum 01. 01. 1985 wird angeordnet:

I. Auswahl der Spender und Kontrolle der einzelnen Spenden

1. Für die Blut- bzw. Plasmaspende dürfen nur Personen herangezogen werden, welche die

in der Anlage I genannten Anforderungen für Spender erfüllen.

2. Für die Herstellung von Blutgerinnungsfaktor VIII-haltigen Arzneimittel dürfen nur Einzelspenden verwendet werden, die den in Anlage I aufgeführten Laboruntersuchungen unterzogen wurden.

3. Die nach der Anlage I zu erhebenden Daten und Feststellungen sind aufzuzeichnen und vom Zeitpunkt der Blutentnahme an gerechnet sechs Jahre aufzubewahren.

II. Sicherung und Qualität der Fertigarzneimittel

1. Plasma aus verschiedenen Herkunftsländern darf nicht gemischt werden.

2. Jede Charge ist vor dem Inverkehrbringen nach den Kontrollmethoden nach Anlage II auf Qualität und Unbedenklichkeit zu prüfen.

3. Die Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität ist nach der Anlage III zu bestimmen. Wahlweise kann entsprechend der Anlage II auch eine einstufige Methode angewendet werden.

4. Der pharmazeutische Unternehmer hat fünf Rückstellmuster von jeder Charge — zusätzlich zu der nach anderen Bestimmungen erforderlichen Anzahl — für die doppelte Dauer der Haltbarkeit mindestens jedoch fünf Jahre lang, gerechnet vom Zeitpunkt der Herstellung, aufzubewahren.

Begründung:

Die Neuformulierung der Anwendungsgebiete und die hier angeordnete Arzneimittelinformation sind zur Verminderung der mit der Anwendung von Blutgerinnungsfaktor VIII-haltigen Arzneimitteln verbundenen Risiken geboten. Sie beruhen auf den Bestimmungen des § 30 Abs. 1 i. V. mit § 25 Abs. 2 Nr. 5 und § 28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 12 und 2a des Arzneimittelgesetzes und Art. 3 § 12 des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts. Die Risiken der Blutgerinnungsfaktor VIII-haltigen Arzneimittel lassen ihre Anwendung nach den Ergebnissen der öffentlichen Anhörung nur bei den hier beschriebenen Indikationen und unter den angeordneten Sicherheitsvorkehrungen zu, da ihre schädlichen Wirkungen nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand nur insoweit medizinisch vertretbar sind.

Es besteht der begründete Verdacht, daß Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate Infektionskrankheiten und „das erworbene Immundefektsyndrom" (AIDS) auslösen können.

An erster Stelle ist die Übertragung der Hepatitis vom Typ B und Typ Non A-Non B durch diese Blutprodukte zu nennen. In Abhängigkeit von der Dosierung wurden bei bis zu 100 % der Hämophiliepatienten Zeichen einer floriden Hepatitis oder der Auseinandersetzung des Organismus mit Hepatitisviren nachgewiesen. Die Übertragung dieser Hepatitiserreger ist derzeit das Hauptrisiko. Daneben sind aber auch andere Infektionserreger durch Plasmaprodukte übertragbar, z. B. Cytomegalieviren und Epstein-Barr-Viren. In den letzten Jahren ist als weiteres Risiko für Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten die Übertragung des infektiösen Agens der AIDS-Erkrankung bekanntgeworden. Nach einer Inkubationszeit von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren führt die Erkrankung in einer sehr großen Zahl der Fälle zum Tod. Nach Angaben des Centres for Disease Controll (CDC), Atlanta USA sind bis Ende des vergangenen Jahres weltweit 28 Hämophiliepatienten an AIDS erkrankt, davon 7 außerhalb der USA. Alle Patienten in den USA, mit zwei Ausnahmen, bei denen andere Risikofaktoren für AIDS eine Rolle spielten, waren Hämophilie-A-Patienten (The Lancet Dezember 17 (1983) 1435). Auch in Spanien und England sind bereits Bluter an AIDS erkrankt.

Wegen dieser Risiken ist bei der Anwendung von Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten eine strenge Indikationsstellung unerläßlich. Ferner ist im Abschnitt Nebenwirkungen auf die Möglichkeit der Übertragung dieser infektiösen Erreger hinzuweisen. Der Hinweis auf die Herkunft des Ausgangsmaterials, die Anzahl der Einzelspender und die Größe des Plasmapools ist erforderlich, um eine ausreichende Aufklärung über die mit der Anwendung von Faktor VIII-Präparaten verbundenen Risiken zu gewährleisten, da die Infektionsraten in den verschiedenen Herkunftsländern unterschiedlich sind.
Der Hinweis zur Standardisierung der Angabe der Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität in Internationalen Einheiten der Weltgesundheitsorganisation ist zur Vermeidung von Fehldosierungen notwendig.

Die Anordnungen beruhen auf § 30 Abs. 1, § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 Abs. 1, 2. Alt. des Verwaltungsverfahrensgesetzes. Es besteht der begründete Verdacht, daß die Faktor VIII-Präparate ohne die Einhaltung dieser Herstellungsregeln schädliche Wirkungen haben können, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.
Blutgerinnungsfaktor VIII-Konzentrate können einerseits bedingt durch das Ausgangsmaterial, andererseits bedingt durch mögliche Verunreinigungen während des Herstellungsprozesses Infektionserreger oder Stoffwechselprodukte dieser Erreger enthalten, und damit eine über das vertretbare Maß hinausgehende Gefährdung der behandelten Patienten herbeiführen. Zur Abwehr dieses Risikos erscheinen die in der Anlage I beschriebenen zusätzlichen Sicherheitsvorkehrungen bei der Spenderauswahl und Prüfung der Einzelspenden vor der Weiterverarbeitung erforderlich. Die Überprüfung der Identität eines Spenders anhand eines gültigen Lichtbildausweises und die Führung einer Kartei soll sicherstellen, daß die an einer Charge beteiligten Spender untersucht werden und die Gelegenheitsspender erkannt und notfalls von einer Spende ausgeschlossen werden können.

Durch die Untersuchung der Spender und die labormedizinischen Untersuchungen der Einzelspenden soll erreicht werden, daß kontaminierte Spenden

nicht zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Diese Sicherheitsvorkehrungen sind auch zur Risikoverminderung geeignet. In den USA sind in jüngster Zeit 3 Fälle bekanntgeworden, in denen anhand entsprechender Aufzeichnungen Chargen identifiziert und umgehend von den pharmazeutischen Unternehmen — auch vom deutschen Markt — zurückgerufen werden konnten.

Das Verbot, Plasmen aus verschiedenen Herkunftsländern zu mischen, erleichtert den Rückruf kontaminierter Chargen und die Risikoeinschätzung des Ausgangsmaterials.

Die Anordnung einer einheitlichen Prüfvorschrift einschließlich einer einheitlichen Bestimmungsmethode für die Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität erscheint zur Sicherung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nach § 25 Abs. 2 Nr. 4 und 5 AMG erforderlich.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diese Anordnung kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesgesundheitsamt, Thielallee 88/92, 1000 Berlin-Dahlem (Postanschrift: Postfach 33 00 13, 1000 Berlin 33), schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

Weitere Hinweise:

Im Hinblick auf § 30 Abs. 2 Nr. 2, 2. Alt. AMG bitten wir, uns durch Änderungsanzeige nach § 29 Abs. 1 AMG vom Vollzug der Umstellung zu unterrichten und zwei Exemplare der geänderten Packungsbeilage zu übersenden.

Die Kosten für die Anordnung ergeben sich aus beiliegendem Kostenbescheid.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Prof. Dr. B. Schnieders

Anlagen

Anlage I zum Bescheid: G V-7251-01-8301/78

Auswahl der Spender und Kontrolle der Einzelspenden

Der Spender muß das 18. Lebensjahr vollendet haben und darf nicht älter als 65 Jahre sein. Das Alter bei Plasmapheresespendern darf 60 Jahre nicht überschreiten.

Die Identität des Spenders muß anhand eines gültigen Lichtbildausweises überprüft werden. Ist der Stelle, die Blutspenden entgegennimmt, bekannt, daß ein Spendewilliger nicht geschäftsfähig ist, so ist er auszuschließen. Die Namen, Vornamen, Geburtsdaten, Wohnorte und Blutgruppen (einschließlich Rhesusfaktoren D) der Spender sind von der Stelle in einer Kartei aufzuzeichnen.

Die körperliche Gesundheit und Spendetauglichkeit muß durch einen approbierten Arzt festgestellt und bestätigt werden. Vor jeder Blutspende ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben. Der Spender muß nach evtl. vorliegenden Krankheitssymptomen und nach dem Vorliegen bestimmter Erkrankungen befragt werden, z. B. nach bösartigen Neubildungen, Diabetes, Herz- und Kreislaufkrankheiten sowie Bluthochdruck, Nierenerkrankungen und Infektionskrankheiten (z. B. Malaria).

Alle Spender, die akut oder chronisch krank sind, oder die einer ständigen oralen oder parenteralen Medikation (mit Ausnahme von Vitaminen oder oralen Kontrazeptiva) bedürfen, sind von der Spende auszuschließen. Über Ausnahmen entscheidet der zuständige Arzt. Alkoholismus oder Drogenmißbrauch schließt ebenfalls von der Blutspende aus.

Für die Beurteilung der Spendetauglichkeit ist das ärztliche Gesamturteil des Gesundheitszustandes des Spenders ausschlaggebend. Folgende Untersuchungen sind durchzuführen:
Messung des Blutdrucks, der Pulsfrequenz, des Gewichtes.

Nach Zahnextraktionen oder chirurgischen Eingriffen soll der Patient für 72 Stunden von der Blutspende zurückstehen. Schwangere sind von der Blutspende auszuschließen.

Nach Impfungen sind Blutspender für die genannten Zeiten zurückzustellen:

Pocken: Erstimpfung für 3 Wochen, Wiederimpfung für 8 Tage nach Impfung, frühestens jedoch nach Abklingen der Impfreaktion; Gelbfieber für 3 Wochen; Röteln für 3 Wochen; Masern für 3 Wochen; Mumps für 3 Wochen, Fleckfieber für 48 Stunden; Influenza für 48 Stunden, Cholera für 48 Stunden; aktive Tetanus-Impfung für 48 Stunden, Präexpositionelle Tollwut-Impfung für 48 Stunden; postexpositionelle Tollwut-Impfung für 2 Jahre. In gleicher Weise darf innerhalb von 3 Wochen nach parenteraler Gabe von tierischen Immunseren keine Spende erfolgen.

Für Ausgangsmaterial, das zur Faktor VIII-Produktion Verwendung finden soll, sind anläßlich jeder Blutspende folgende Laboruntersuchungen durchzuführen:

1. TPHA-Test
2. Anti-HBc-Bestimmung
3. HBsAG-Bestimmung
4. GPT- oder ALT-Bestimmung

Spender bzw. Seren oder Plasmen, die Antikörper gegen Treponema pallidum oder das Hepatitis B-Virus Core Antigen besitzen, bei denen HBsAG nachgewiesen werden kann, oder bei denen der GPT oder ALT-Spiegel höher als 30 Einheiten/ml liegt, sind bei der Herstellung von Blutgerinnungsfaktor-Konzentraten auszuschließen. Die Ergebnisse sind zu protokollieren.

Bei Laboruntersuchungen dürfen nur amtlich anerkannte Methoden und Materialien verwendet werden. Es sollen die jeweils empfindlichsten Verfahren benutzt werden, z. B. zum HBsAG-Nachweis der Radioimmunoassay oder ELISA mit einer Nachweisempfindlichkeit von ≤ 1 ng HBsAG/ml.

Anlage II zum Bescheid: G V-7251-01-8301/78

Monographie:
Factor VIII Coagulationis Sanguinis Humani Cryodesiccatus
Gefriergetrockneter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen

Gefriergetrockneter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen wird durch Plasmafraktionierung von mehr als zehn[1]) gesunden Spendern hergestellt. Die Spender müssen, soweit dies durch klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen des Blutes und Überprüfung der Anamnese sichergestellt werden kann, frei von Krankheiten sein, die durch die Transfusion von Blut bzw. Blutderivaten übertragen werden.
Nach der Herstellung wird die Faktor-VIII-Fraktion in einer geeigneten Flüssigkeit gelöst; die Lösung wird in die endgültigen Behältnisse umgefüllt und sofort eingefroren. Danach wird der Inhalt der Behältnisse gefriergetrocknet und die Behältnisse werden unter Vakuum bzw. unter Stickstoff so verschlossen, daß Verunreinigungen ausgeschlossen werden. Es darf kein Bakteriostatikum zugesetzt werden. Eine antivirale Substanz darf zugegeben werden, sofern sie in der gegebenen Menge nachweislich keinen schädlichen Einfluß auf das Endprodukt hat und keine unerwünschten Wirkungen beim Menschen hervorruft. Heparin darf zugesetzt werden.

Es steht eine große Auswahl an Präparaten zur Verfügung, die sich in bezug auf Aktivität und Reinheitsgrad unterscheiden. Die Wirksamkeit des nach den Angaben auf dem Etikett gebrauchsfertig gemachten Präparates beträgt mindestens 3 I.E. je Milliliter und mindestens 0.1 I.E. je Milligramm Gesamtprotein.

Eigenschaften

Weißes oder hellgelbes Pulver oder krümelige Masse.

Prüfung auf Identität

A. Mit Hilfe einer geeigneten Reihe[2]) artspezifischer Antisera werden unmittelbar vor der Anwendung Präzipitationstests an dem zu untersuchenden, nach der auf dem Etikett aufgedruckten Anweisung bereits gebrauchsfertig gemachten Präparates durchgeführt. Dabei wird nachgewiesen, daß das Präparat Proteine menschlichen Ursprungs enthält und negativ auf Antisera reagiert, die für Plasmaproteine anderer Arten spezifisch sind.

B. Die Wertbestimmung für die Wirksamkeit des Gerinnungsfaktors VIII trägt zum Nachweis der Identität bei.

Prüfung auf Reinheit

pH-Wert

Der pH-Wert des gebrauchsfertig gemachten Präparates beträgt 6.8 bis 7.4.

Löslichkeit

Das Präparat löst sich unter leichtem Schwenken bei 20° C bis 25° C innerhalb von 30 Minuten in der angegebenen Menge „Wasser für Injektionszwecke" und gibt eine farblose oder leicht gelbliche, klare oder leicht trübe Lösung. Bei Aufbewahrung der Lösung bei 20° C bis 25° C dürfen innerhalb von 3 Stunden nach Herstellung dieser Lösung keine Anzeichen von Gerinnung auftreten.

Gesamtprotein

Das zur Anwendung vorbereitete Präparat wird gegebenenfalls mit einer 0.9prozentigen (m/V) Lösung von Natriumchlorid R so verdünnt, daß eine Lösung mit einem Proteingehalt von 15 mg in 2 ml erhalten wird. 2.0 ml dieser Lösung werden mit 2 ml einer Mischung von 1 Volumteil stickstoffreier Schwefelsäure und 30 Volumteilen Wasser in einem Zentrifugenglas mit rundem Boden versetzt und geschüttelt. Nach 5 Minuten Zentrifugieren wird der Überstand abgegossen und das umgedrehte Zentrifugenglas wird auf einem Filterpapier zum Abtropfen stehengelassen. Der Stickstoffgehalt des Rückstands wird nach der Kjedahl-Methode (Ph.Eur.) bestimmt und der Gehalt an Protein durch Multiplizieren mit 6.25 berechnet.

Fibrinogen

Eine gebrauchsfertige Lösung des Präparats wird mit einer 0.9prozentigen (m/V) Lösung von Natriumchlorid R 1:10 verdünnt. Ein Volumen des verdünnten Präparats mit einem angenommenen Fibrinogengehalt von etwa 15 mg wird mit genügend Thrombin R[3]) versetzt, um das Protein zur Gerinnung zu bringen. Die Mischung wird dann 2 Stunden lang stehengelassen. Das Gerinnsel wird herausgenommen und mit einer 0.9prozentigen (m/V) Lösung von Natriumchlorid R gewaschen. Der Stickstoffgehalt wird nach der Kjedahl-Methode (Ph.Eur.) bestimmt, der Proteingehalt (Fibrinogen) durch Multiplizieren mit 6.25 berechnet. Das Fibrinogen darf höchstens 80 % des Gesamtproteins betragen.

Hämagglutinine anti-A und anti-B

Das gebrauchsfertige Präparat wird mit einer 0.9prozentigen (m/V) Lösung von Natriumchlorid R so verdünnt, daß die Lösung 3 I.E. je Milliliter enthält. Die Prüfung auf Hämagglutinine anti-**A** und anti-**B** wird mit Hilfe einer indirekten Methode durchgeführt. Die im Verhältnis 1 zu 64 hergestellten Verdünnungen dürfen keine Agglutination zeigen.

Hepatitis-B-Oberflächenantigen

Das gebrauchsfertig Präparat wird mit Hilfe einer ausreichend empfindlichen Methode, beispielsweise dem Radioimmunoassay (RIA), geprüft. Hepatitis-B-Oberflächenantigen darf nicht nachgewiesen werden.

Trocknungsverlust

Höchstens 2 Prozent; die Bestimmung erfolgt mit 0.50 g des Präparats durch Trocknung über Diphosphorpentoxid R bei maximal 3 PA (0.02 Torr) über 24 Stunden.

Sterilität

Das gebrauchsfertige Präparat muß den Anforderungen der Prüfung auf Sterilität (Ph.Eur.) entsprechen.

Pyrogene Stoffe

Das gebrauchsfertige Präparat muß den Anforderungen der Prüfung auf Pyrogene (Ph.Eur.) entsprechen. Es wird pro Kilogramm Kaninchengewicht ein 10 I.E. entsprechendes Volumen des gebrauchsfertigen Präparats gespritzt.

Anomale Toxizität (Ph.Eur.)

Das gebrauchsfertige Präparat entspricht den Anforderungen der Prüfung auf anomale Toxizität von Immunsera und Impfstoffen zur Anwendung am Menschen (Ph.Eur.). Es wird jeder Maus ein 1.5 I.E. entsprechendes Volumen und je Meerschweinchen ein 15 I.E. entsprechendes Volumen gespritzt.

Prüfung auf Wirksamkeit

Es wird die Wertbestimmung für Blutgerinnungsfaktor VIII (Zweistufen-Vergleichsmethode) nach Anlage III durchgeführt. Soweit nachgewiesen wird, daß sich die Ergebnisse bei Verwendung des Internationalen Standards für den Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen nicht signifikant unterscheiden, kann auch eine Einstufenmethode angewandt werden, wobei die Genauigkeit der jeweiligen Methode berücksichtigt werden muß. Die ermittelte Wirksamkeit muß mindestens 80 Prozent und höchstens 125 Prozent der deklarierten Wirksamkeit betragen. Die Vertrauensgrenzen für die Wirksamkeit ($p = 0.95$) betragen mindestens 64 Prozent und höchstens 156 Prozent der deklarierten Wirksamkeit.

Lagerung

Vor Licht geschützt, bei Temperaturen unter 8° C.

Dauer der Haltbarkeit: 2 Jahre nach Durchführung der Wertbestimmung.

Beschriftung

Die Beschriftung entspricht dem Arzneimittelgesetz.

Dem Etikett auf dem **Behältnis** und dem Etikett auf der äußeren Umhüllung müssen insbesondere folgende Angaben zu entnehmen sein:

— die Anzahl internationaler Einheiten je Behältnis

— die Proteinmenge je Behältnis

— gegebenenfalls die enthaltene Menge an Heparin im Behältnis

— die Aufbewahrungsbedingungen

— das für die Herrichtung zur Anwendung benötigte Volumen an Wasser für Injektionszwecke

— der Hinweis, daß das Präparat unmittelbar nach der Auflösung zur Anwendung verwendet werden muß

— der Hinweis, daß das zur Anwendung hergerichtete Präparat nicht verwendet werden darf, wenn es sich nicht vollständig gelöst oder sich ein Gerinnsel gebildet hat.

Folgendes muß der Beschriftung des Behältnisses oder der Packungsbeilage zu entnehmen sein:

— daß der Inhalt nicht geteilt werden darf,

— der/die Name(n) und enthaltene(n) Menge(n) gegebenenfalls zugesetzter Substanzen,

— daß nicht vorausgesetzt werden kann, daß das Präparat keine Hepatitis-Viren enthält,

— der maximale Gehalt an Fibrinogen,

— ob das Präparat zur Behandlung des von Willebrand-Syndroms geeignet ist.

Anlage III zum Bescheid: G V-7251-01-8301/78

Blutgerinnungsfaktor VIII

Wertbestimmung für Blutgerinnungsfaktor VIII (Zweistufen-Vergleichsmethode)

Die Ermittlung der Wirksamkeit des Präparats beruht auf einem Vergleich zwischen der Menge, die zur Reduktion der Gerinnungszeit einer Prüfmischung benötigt wird, welche die an der Gerinnung beteiligten Substanzen enthält, und der Menge des Internationalen Standards bzw. eines in internationalen Einheiten geeichten Referenzpräparats, mit der die gleiche Wirkung erzielt wird.

Die internationale Einheit entspricht der Wirksamkeit einer von der WHO angegebenen Menge des internationalen Standards[4]), nämlich eines gefriergetrockneten Konzentrats des menschlichen Blutgerinnungsfaktors VIII.

Der gesamte Inhalt einer Ampulle des Standards und der gesamte Inhalt einer Ampulle des Prüfpräparates werden jeweils durch Zugabe der angegebenen Menge Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösungen sind sofort weiter zu verwenden.

Die Lösungen werden mit einer ausreichenden Menge Imidazol-Pufferlösung pH 7.3 R so verdünnt, daß Lösungen mit 0.5 I.E. bis 2 I.E. je Milliliter erhalten werden. Die Lösungen sind 15 Minuten lang bei 20° C stabil. Dann werden jeweils drei zweifache Verdünnungen der Vergleichslösung und der Prüflösung, im Bereich zwischen 11:16 und 1.256 in citrathaltiger Natriumchlorid-Lösung R hergestellt, so daß alle Gerinnungszeiten zwischen 17 s und 35 s liegen. Diese Verdünnungen müssen genau hergestellt und sofort verwendet werden.

Stufe 1: Vorbereitung der Gerinnungsmischungen und Einleitung der Reaktion

In sechs Prüfröhrchen (75 mm × 10 mm) werden jeweils 0.1 ml Gerinnungsfaktor V-Lösung R, 0.1 ml Phospholipid-Reagenz R und 0.1 ml menschliches Serumalbumin-Reagenz R gegeben. Dem ersten Prüfröhrchen wird zusätzlich 0.1 ml der niedrigsten Konzentration des Standards hinzugefügt. Das Röhrchen wird dann in ein Wasserbad von 37° C eingebracht. 0.1 ml einer 0.74prozentigen (m/V) Lösung von Calziumchlorid R wird zugesetzt und die Zeitmessung begonnen. Während der ersten Minute wird dem zweiten Glas 0.1 ml der nächsthöheren Konzentration des Standards zugesetzt, und das Glas wird in ein Was-

serbad von 37° C gestellt. Dann wird 0.1 ml einer 0.74prozentigen (m/V) Lösung von Calziumchlorid R genau nach Ablauf einer Minute zugesetzt.

Das Verfahren wird mit der höchsten Konzentration des Standards und, sodann unter Benutzung einer frischen Pipette, mit allen Konzentrationen des zu untersuchenden Präparates, angefangen bei der niedrigsten bis zur höchsten, wiederholt, so daß die Calziumchlorid-Lösung den letzten vier Gläsern nach genau zwei, drei, vier bzw. fünf Minuten zugegeben wird.

Zweite Stufe: Prüfung der Inkubationsmischung mit Plasmasubstrat

Zwölf Glasröhrchen mit jeweils 0.2 ml einer 0.37prozentigen (m/V) Lösung von Calziumchlorid R und ein weiteres Röhrchen mit 3 ml Plasmasubstrat R werden in ein Wasserbad von 37° C eingebracht. In dem Augenblick, in dem die Stoppuhr 14 Minuten 40 Sekunden anzeigt, wird 0.1 ml der Mischung aus dem ersten Inkubationsröhrchen in eins der Röhrchen mit 0.2 ml einer 0.37prozentigen (m/V) Lösung von Calziumchlorid R überführt. Die Lösungen werden gemischt. Dann wird in der fünfzehnten Minute 0.2 ml Plasmasubstrat R hinzugefügt und mit einer zweiten Stoppuhr die Gerinnungszeit (d. h. die Zeit zwischen dem Augenblick, in dem das Plasmasubstrat zugegeben wird, und dem ersten Anzeichen der Fibrinbildung, die entweder visuell oder mit Hilfe eines geeigneten Geräts festgestellt wird) gemessen. Das Verfahren wird mit den anderen Inkubationsröhrchen in 1-minütigen Abständen wiederholt. Es wird eine zweite Reihe von Bestimmungen zwischen 21 Minuten und 26 Minuten durchgeführt. Die Inkubationszeit kann gegebenenfalls so verändert werden, daß die in den entsprechenden Prüfungen der jeweiligen Reihen gemessenen Gerinnungszeiten um höchstens 5 Prozent voneinander abweichen. Dieses zeigt an, daß ein stabiles Plateau der Prothrombinaktivatorbildung erreicht ist.

Um eine nennenswerte Verunreinigung der Reagenzien durch Faktor VIII auszuschließen, wird ein Blindversuch durchgeführt, in der das zu prüfende Präparat durch ein entsprechendes Volumen citrathaltige Natriumchlorid-Lösung R ersetzt wird. Das Ergebnis dieser Prüfung ist ungültig, wenn die im Blindversuch gemessene Gerinnungszeit weniger als 40 s beträgt.

Die Regressionskurven für den Standard und das zu prüfende Präparat werden halblogarithmisch dargestellt. Die Kurven werden auf Linearität und Parallelität geprüft. Der Gehalt des zu prüfenden Präparates in internationalen Einheiten wird durch einen Vergleich mit der Kurve für den Standard ermittelt.

*) Name des Präparates

1) Die Anzahl von Spendern, die für die zur Präparatherstellung notwendige Plasmamenge benötigt werden, wird von der zuständigen Behörde des jeweiligen Landes bestimmt. Maßgebend hierfür ist das Risiko der Verunreinigung dieser Hepatitis-Viren in dem Land, in dem das Produkt hergestellt wird, und in dem Land bzw. Ländern, in denen das Blut bzw. Plasma gewonnen wurde.

2) Die Prüfungen sollten mit Antisera durchgeführt werden, die für die Plasmaproteine der Haustierarten spezifisch sind, die üblicherweise in dem jeweiligen Land für die Herstellung von Stoffen biologischen Ursprungs verwendet werden.

3) Die benötigte Menge Thrombin R ist das 10fache der Menge, die zur Gerinnung von 1 ml einer 0.1prozentigen (m/V) Lösung menschlichen Fibrinogens in einer 0.9prozentigen (m/V) Lösung von Natriumchlorid R mit einem pH-Wert von 7.2 bis 7.3 innerhalb von 15 Sekunden bei 37° C benötigt wird.

4) Die Äquivalenz in internationalen Einheiten des internationalen Standards wird in bestimmten Abständen von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angegeben.

Dokument 74

Widerspruchsbescheid des BGA zur Abwehr von Arzneimitteln — Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel vom 12. Dezember 1984

Mit Postzustellungsurkunde

An: (s. Verteiler)

nachrichtlich: an alle Stufenplanbeteiligten

Abwehr von Arzneimittelrisiken

hier: Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel
Unser Bescheid vom 8. 6. 1984 — G V-7251-01-8301/78

Widerspruchsbescheid

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf Ihren Widerspruch wird unser Bescheid vom 8. 6. 1984 geändert:

I. Die Zulassung(en) des (der) Arzneimittel(s)

(s. Verteiler)

wird (werden) wie folgt geändert:

A. Mit Wirkung zum 1. 03. 1985 wird angeordnet:

I. In die Packungsbeilage sind folgende Angaben aufzunehmen:

1. Die Angaben im Abschnitt Anwendungsgebiete werden beschränkt auf:

a) „Bei angeborenem und erworbenem Blutgerinnungsfaktor-VIII-Mangel, unter strenger Indikationsstellung (in der Regel bei schwerer und mittelschwerer Hämo-

philie oder zur Prophylaxe bei Eingriffen, die zu Blutungen führen können)"

b) „Bei von Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Blutgerinnungsfaktor VIII-Mangel."

Die hier genannten Anwendungsgebiete dürfen nur insoweit angegeben werden, wie sie bereits im Rahmen der Anzeige nach Art. 3 § 7 AMG beansprucht oder nach dem Arzneimittelgesetz von 1976 zugelassen wurden.

2. Im Abschnitt Zusammensetzung ist

a) der wirksame Bestandteil der Art nach wie folgt anzugeben:
„an Blutgerinnungsfaktor VIII angereicherte Humanplasmafraktion";
bei Präparaten mit blutgruppenspezifischer Zulassung ist der Zusatz aufzunehmen:
„von Spendern der Blutgruppe ..."

b) der wirksame Bestandteil der Menge nach als Sollwert in Internationalen Einheiten (I.E.) der Weltgesundheitsorganisation zu deklarieren:
„mit einer Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität von ... I.E."

c) die Zahl der Spenden, die zu der Charge beigetragen haben sowie die verarbeitete Plasmamenge wie folgt anzugeben:
„Das Präparat gehört zu einer Charge, die aus ... l Plasma von ... Einzelspenden hergestellt worden ist."

d) anzugeben, ob und nach welchem Verfahren eine Behandlung des Präparates mit dem Ziel einer Virusinaktivierung durchgeführt wurde.

e) die in der Bezugsmenge insgesamt enthaltene Menge an Proteinen (Gesamtproteingehalt) anzugeben.

3. Im Abschnitt Nebenwirkungen sind folgende Angaben aufzunehmen:
„Durch die Anwendung von Faktor-VIII-Präparaten können Infektionserkrankungen durch die Übertragung von Erregern — auch bislang unbekannter Natur — ausgelöst werden. Dies gilt z. B. für Non A-Non B Hepatitis und seltener für das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS)."

II. Änderungen der Beschriftung von Behältnis und äußerer Umhüllung:

a) Auf dem Behältnis ist der wirksame Bestandteil nach I., 2 a) und b) anzugeben.

b) Auf der äußeren Umhüllung sind die Angaben nach I., 2 a)—e) zu machen.

III. Alle Angaben in der Packungsbeilage sowie auf Behältnis und, soweit verwendet, auf äußerer Umhüllung, die den obige Angaben widersprechen, sind zu streichen.

IV. Das (die) Arzneimittel darf (dürfen) nur mit einer gemäß § 11 AMG gestalteten Packungsbeilage in den Verkehr gebracht werden. Für jedes Arzneimittel, d. h. für jede Stärke und Darreichungsform, ist jeweils eine besondere Packungsbeilage erforderlich.

B. Mit Wirkung zum 1. 07. 1985 wird angeordnet:

I. Auswahl der Spender und Kontrolle der einzelnen Spender

1. Für die Blut- bzw. Plasmaspende dürfen nur Personen herangezogen werden, welche die in der Anlage I genannten Anforderungen für Spender erfüllen.

2. Für die Herstellung von Blutgerinnungsfaktor VIII-haltigen Arzneimitteln dürfen nur Einzelspenden verwendet werden, die den in Anlage I aufgeführten Laboruntersuchungen unterzogen wurden.

3. Es ist sicherzustellen, daß die in der Anlage I zu erhebenden Daten und Feststellungen aufgezeichnet und für die doppelte Dauer der Haltbarkeit, mindestens jedoch fünf Jahre lang, gerechnet vom Zeitpunkt der Blutentnahme, aufbewahrt werden.

II. Sicherung und Qualität der Fertigarzneimittel

1. Das Verbot von Mischungen von Plasma wird aufgehoben.

2. Jede Charge, die aus mehr als zwanzig Einzelspenden hergestellt wurde, ist vor dem Inverkehrbringen nach Anlage II auf Qualität und Unbedenklichkeit zu prüfen.

3. Die Blutgerinnungsfaktor VIII-Aktivität ist nach der Anlage III zu bestimmen.
Wahlweise kann entsprechend der Anlage II auch eine einstufige oder andere gleichwertige Methode angewendet werden.

C. Mit sofortiger Wirkung wird angeordnet:
Der pharmazeutische Unternehmer hat fünf Rückstellmuster von jeder Charge oder mindestens fünf Abfüllungen von je 10 ml oder entsprechender Menge Trockensubstanz pro Charge für die doppelte Dauer der Haltbarkeit, mindestens jedoch fünf Jahre lang, gerechnet vom Zeitpunkt der Herstellung, aufzubewahren, soweit nicht nach anderen Vorschriften die Rückstellung einer größeren Anzahl oder für eine längere Dauer vorgeschrieben ist.
Diese Anordnung gilt nicht für Präparate, die aus Plasma von weniger als 20 Einzelspenden hergestellt werden.
Die Anlage I wird neugefaßt. Die Anlagen II und III des angefochtenen Bescheides bleiben unverändert.

D. Die sofortige Vollziehung wird angeordnet.

Begründung:

Der zulässige Widerspruch ist nur zum Teil begründet. Die eingehende Überprüfung des angefochtenen Bescheides hat die aus dem Tenor dieses Widerspruchsbescheides ersichtlichen Änderungen zweckmäßig erscheinen lassen.

Im übrigen ist der Widerspruch unbegründet.

Die angeordneten Auflagen sind nach den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes rechtmäßig und zur Verminderung der entscheidungserheblichen gesundheitlichen Risiken erforderlich. Vor allem widersprechen die Anordnungen weder Einzelbestimmungen des Arzneimittelgesetzes noch dem Gesamtsystem der durch dieses Gesetz vorzunehmenden behördlichen Eingriffe. Die Vorschriften des § 30 i. V. m. § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG sowie des § 28 AMG i. V. m. § 36 Abs. 1 2. Alt. des Verwaltungsverfahrensgesetzes gestatten nach Wortlaut, Entstehungsgeschichte, systematischem Gesamtzusammenhang und Sinn und Zweck des Arzneimittelgesetzes Anordnungen der hier in Rede stehenden Art, wenn dies zur Vermeidung unvertretbarer Arzneimittelrisiken erforderlich ist. Diese Bestimmungen ermächtigen das Bundesgesundheitsamt auch, einen bestimmten Wortlaut für die Arzneimittelinformation und Maßnahmen zur Sicherung der Qualität von Fertigarzneimitteln anzuordnen.

Die Neuformulierung der Anwendungsgebiete und die übrigen Arzneimittelinformationen in der Pakkungsbeilage und auf der äußeren Umhüllung sowie die zur Kontrolle der Spenden und der Qualität der Arzneimittel vorzunehmenden Untersuchungen sind zur Verminderung der mit der Anwendung von Blutgerinnungsfaktor VIII-haltigen Arzneimitteln verbundenen Risiken geboten, weil der begründete Verdacht besteht, daß mit diesen Präparaten Infektionskrankheiten auch bislang unbekannter Natur, wie das lebensbedrohende „erworbene Immundefektsyndrom (AIDS)" übertragen und ausgelöst werden können.

Die danach unbestritten erforderliche strenge Indikationsstellung wird durch die Angabe von Regelbeispielen im Abschnitt Anwendungsgebiete erläutert. Entgegen der Auffassung der Widerspruchsführer wird dadurch die ärztliche Therapiefreiheit nicht unangemessen eingeschränkt. Zum einen ist die Aufzählung der Regelbeispiele nicht abschließend. Darüber hinaus steht es dem Arzt frei, die Präparate auch außerhalb der genannten Indikation anzuwenden, wenn dies im Einzelfall ärztlich vertretbar erscheint.

Die genaue Bestimmung der Größe des Plasmapools und der Anzahl der Einzelspenden erscheinen geeignet, im Zusammenhang mit den übrigen Arzneimittelinformationen eine angemessene Aufklärung über die mit der Anwendung von Faktor VIII-Präparaten verbundenen Risiken zu erreichen.

Das gleiche gilt für die zusätzliche Anordnung, nach der anzugeben ist, ob und nach welchen Verfahren das Arzneimittel mit dem Ziel einer Virusinaktivierung behandelt wurde. Das Bundesgesundheitsamt behält sich vor, zu einem späteren Zeitpunkt die Durchführung bestimmter Inaktivierungsverfahren vorzuschreiben, wenn die Auswertung der von den pharmazeutischen Unternehmen nach § 29 Abs. 1 AMG vorzulegenden Unterlagen eine ausreichende wissenschaftliche Beurteilung der Verfahren erlaubt.

Die Einwände gegen die Angaben zu den Nebenwirkungen konnten in dem aus dem Tenor ersichtlichen Umfang berücksichtigt werden. Im übrigen sind die vorgetragenen Bedenken unbegründet. Insbesondere können die Angaben für einzelne mit einem virusinaktivierenden Verfahren behandelte Präparate nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand nicht entfallen. Es besteht nach wie vor der begründete Verdacht, daß durch Faktor VIII-Präparate die genannten Infektionserkrankungen übertragen werden können. Dieser Verdacht ist durch die unvollständigen Erkenntnisse über die Wirkungen der einzelnen Inaktivierungsverfahren noch nicht widerlegt.

Die Anlage I zur Auswahl der Spender und Kontrolle der Einzelspenden wurde redaktionell neu gefaßt und dem erst im Laufe des Widerspruchsverfahrens bekanntgewordenen neuen wissenschaftlichen Erkenntnisstand über die Risiken und Erkennung der AIDS-Erkrankung angepaßt. Der nunmehr mögliche Nachweis der Antikörper des HTLV-III-Virus — des mutmaßlichen Erregers der AIDS-Erkrankung — rechtfertigt es, auf die Anti-HBc und TPHA-Bestimmung für den Fall zu verzichten, daß die Spenden mit einem geeigneten LAV/HTLV-III-Antikörpertest untersucht und bei positivem Befund ausgeschlossen werden.

Eine Verkürzung der Aufbewahrungsfristen für die Dokumentation nach Anlage I und die Rückstellmuster auf die voraussichtliche Dauer des Verbrauchs einer Charge ist ärztlich nicht vertretbar. Die angeordnete Frist von 5 Jahren soll nicht nur den Rückruf kontaminierter Chargen ermöglichen, sie orientiert sich vielmehr an der Inkubationszeit von AIDS, um auch in der Zeit nach Verbrauch einer Charge feststellen zu können, welche Patienten mögliche kontaminierte Präparate erhalten haben. Selbst wenn dies nicht immer mit letzter Sicherheit festgestellt werden kann, weil die Patienten in der Regel mehrere Chargen erhalten, läßt sich doch die gefährdete Patientengruppe eingrenzen, die durch künftig zu entwickelnde prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen geschützt werden könnte.

Die Anordnung der sofortigen Vollziehung beruht auf § 80 Abs. 2 Nr. 4 der Verwaltungsgerichtsordnung (VwGO). Sie ist im überwiegenden öffentlichen Interesse des gesundheitlichen Verbraucherschutzes erforderlich. Die genannten Risiken von Faktor VIII-haltigen Präparaten gestatten ein Abwarten der Wirksamkeit der angeordneten Maßnahmen allenfalls für einen begrenzten Zeitraum, der zur Klärung der offenen Fragen, der Umstellung der Packungsbeilage sowie der Änderung des Herstellungsvorganges erforderlich ist. Diese Zeiträume wurden im vorliegenden Bescheid — abgestuft nach dem für die jeweilige Änderung erforderlichen Aufwand — ausreichend bemessen.

Nachdem das Bundesgesundheitsamt im Widerspruchsverfahren die Einwände der pharmazeutischen Unternehmer gegen die Anordnungen sorgfältig geprüft, mit Vertretern der Betroffenen eingehend beraten und soweit vertretbar berücksichtigt hat, können ernstliche Zweifel an der Rechtmäßigkeit der nunmehr angeordneten Maßnahmen nicht mehr bestehen.

Unter diesen Umständen kann das öffentliche Interesse an der Sicherheit des Verkehrs mit Blutgerin-

nungsfaktor VIII-haltigen Arzneimitteln gegenüber wirtschaftlichen Interessen deutlich den Vorrang beanspruchen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen den Bescheid des Bundesgesundheitsamtes kann innerhalb eines Monats nach Zustellung dieses Widerspruchsbescheides Klage beim Verwaltungsgericht Berlin, Hardenbergstr. 21, 1000 Berlin 12, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle erhoben werden.

Die Klage muß den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die der Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollen angegeben werden.

Der Klage nebst Anlagen sollen so viele Abschriften beigefügt werden, daß alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten können.

Weiterer Hinweis:

Im Hinblick auf § 30 Abs. 2 Nr. 2 2. Alt. AMG bitten wir, uns durch Änderungsanzeigen nach § 29 Abs. 1 AMG vom Vollzug der Umstellung zu unterrichten und zwei Exemplare der geänderten Packungsbeilage und der Beschriftungsentwürfe zu übersenden. Über Widersprüche gegen die Kostenfestsetzung wird durch gesonderten Bescheid entschieden.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag
gez. Sträter
Sträter

Anlage I zum Widerspruchsbescheid:

Auswahl der Spender und Kontrolle der Einzelspenden.

Die im Land der Spende geltenden Bestimmungen sind zu beachten. Es gelten folgende Mindestanforderungen:

Der Spender muß das 18. Lebensjahr vollendet haben und sollte nicht älter als 65 Jahre sein.

Die Identität des Spenders muß anhand eines gültigen Ausweises überprüft werden. Ist der Stelle, die Blutspenden entgegennimmt, bekannt, daß ein Spendewilliger nicht geschäftsfähig ist, so ist er auszuschließen. Die Namen, Vornamen, Geburtsdaten, Wohnorte und Blutgruppen sowie ein Lichtbild des Spenders sind von der Stelle in eine Kartei aufzunehmen. Die Aufnahme eines Lichtbildes kann bei Vollblutspendern oder bei Vorlage eines gültigen Lichtbildausweises entfallen.

Die körperliche Gesundheit und Spendetauglichkeit muß durch einen approbierten Arzt festgestellt und bestätigt werden. Vor jeder Blutspende ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben. Der Spender muß nach evtl. vorliegenden Krankheitssymptomen und nach dem Vorliegen bestimmter Erkrankungen befragt werden, z. B. nach bösartigen Neubildungen, Diabetes, Herz- und Kreislaufkrankheiten sowie Bluthochdruck, Nierenerkrankungen und Infektionskrankheiten (z. B. Malaria).

Alle akut und chronisch kranken Spender, insbesondere Alkoholkranke und Drogenabhängige, sind von der Spende auszuschließen. Über die Spendetauglichkeit, insbesondere von Spendern, die einer ständigen Medikation bedürfen, ist im übrigen das ärztliche Gesamturteil über den Gesundheitszustand des Spenders ausschlaggebend.

Folgende Untersuchungen sind durchzuführen: Kontrolle des Blutdrucks, der Pulsfrequenz, der Körpertemperatur und des Gewichts.

Schwangere sind von der Blutspende auszuschließen.
Im übrigen ist der Spender von der Blutspende zurückzustellen

1. nach Zahnextraktionen oder chirurgischen Eingriffen für 72 Stunden,
2. nach Tätowierungen für sechs Monate,
3. nach Impfungen mit Lebendimpfstoffen für drei Wochen,
4. bei postexpositioneller Tollwut-Impfung für zwei Jahre,
5. bei postexpositioneller Hepatitis-Impfung für sechs Monate,
6. nach parenteraler Gabe von tierischen Immunseren für drei Wochen.

Für Ausgangsmaterial, das zur Faktor-VIII-Produktion Verwendung finden soll, sind anläßlich jeder Blutspende folgende Laboruntersuchungen durchzuführen:

1. VDRL-Test oder vergleichbarer Test zur Erkennung einer frischen oder behandlungsbedürftigen Lues,
2. Nachweis von LAV/HTLV-III-Antikörpern,
3. HBsAg Bestimmungen,
4. GPT-(ALT-) Bestimmung
5. Ist ein LAV/HTLV-III-Antikörpertest nicht verfügbar, müssen zum Ausschluß von Risikospenden durchgeführt werden
   a) TPHA-Test
   b) Anti-HBc-Bestimmung.

Plasmen von Spendern mit einer frischen oder behandlungsbedürftigen Lues oder Seren und Plasmen, die Antikörper gegen LAV/HTLV-III oder die HBsAg enthalten oder in denen der GPT-(ALT-) Spiegel die oberen Grenzen des methodenspezifischen Normalbereichs um das Doppelte überschreiten, sind bei der Herstellung von Blutgerinnungskonzentraten auszuschließen.

Wird ein Anti-LAV/HTLV-III Test nicht durchgeführt, ist jede Spende auf Antikörper gegen Treponema pallidum und HBcAg zu prüfen. Sind einer oder beide dieser Tests positiv, darf die Spende nicht zur Her-

stellung von Blutgerinnungskonzentraten benutzt werden. Die Ergebnisse sind zu protokollieren.

Bei diesen Laboruntersuchungen dürfen nur staatlich zugelassene Reagenzien verwendet werden, soweit eine Zulassungspflicht besteht. Es sollen die jeweils empfindlichsten Verfahren benutzt werden, z. B. zum HBsAg-Nachweis der Radioimmunoassey oder ELISA mit einer Nachweisempfindlichkeit von -1 ng HBs Ag/ml.

Die Spender der genannten Risikoplasmen und -seren sind von weiteren Blutspenden auszuschließen.

Dokument 75

Bescheid des BGA zur Abwehr von Arzneimittelrisiken — Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel vom 20. Februar 1985

Abwehr von Arzneimittelrisiken

hier: Blutgerinnungsfaktor VIII-haltige Humanarzneimittel
Unsere Bescheide vom 03. 06. 1984 — G V-7251-01-8301/78 und vom 12. 12. 1984 — R/G V-7140-00-38/985.

Bescheid

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Bescheid vom 08. 06. 1984 — G V-7251-01-8301/78 in der Fassung des Widerspruchsbescheides vom 12. 12. 1984 — R/G V-7140-00-38/985 wird wie folgt geändert:

Die Anordnung unter B I 2. i. V. m. Anlage 1 Nr. 2 und 5 zur Laboruntersuchung wird mit Wirkung zum 1. Oktober 1985 getroffen.

Begründung:

Mit der Fristverlängerung vom 1. 7. 1985 auf den 1. 10. 1985 wird dem Einwand der pharmazeutischen Unternehmer Rechnung getragen, daß entgegen den Erwartungen z. Z. des Widerspruchsverfahrens der HTLV-III-Antikörpertest derzeit in den USA noch nicht zugelassen ist und in der Bundesrepublik noch nicht zur breiten Anwendung zur Verfügung steht.

Sollten sich die Erwartungen auf eine in Kürze bevorstehende Verfügbarkeit des Tests nicht bestätigen, haben die pharmazeutischen Unternehmer aufgrund der Fristverlängerung die Möglichkeit, sich auf die in Anlage 1 unter 6.5 genannten Alternativen einzurichten. Eine nochmalige Fristverlängerung zur Einführung des HTLV-III-Antikörpertests wird das Bundesgesundheitsamt auf keinen Fall gewähren.

Um weiteren Fehlinterpretationen vorzubeugen, wird zur Klarstellung darauf hingewiesen, daß die Anordnungen unter B I 2 zum nunmehr auf den 1. 10. 1985 verschobenen Termin zur Folge haben, daß Arzneimittel, die ohne Durchführung des Labortests hergestellt werden, ab dem genannten Termin nicht mehr verkehrsfähig sind. Dies ergibt sich aus dem Wortlaut des Bescheides, mit dem — so einleitend — die Zulassung geändert wird. Ein Arzneimittel darf nur entsprechend der Zulassung in den Verkehr gebracht werden. Dies gilt nicht nur für den pharmazeutischen Unternehmer, sondern für alle am Arzneimittelverkehr Beteiligte. Andernfalls würde ein Verstoß nach Paragr. 5 AMG vorliegen. Eine rechtzeitige Produktionsumstellung vor dem Termin ist daher erforderlich, um die kontinuierliche Verkehrsfähigkeit der Präparate sicherzustellen.

Im übrigen gebietet die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers, die unberührt von Entscheidungen der Zulassungsbehörde besteht, angesichts des gravierenden Infektionsrisikos, alle Anstrengungen zu unternehmen, schnellstmöglichst den HTLV-III-Antikörpertest oder einen Surrogattest einzuführen. Der gesetzte Termin kann daher nur als letzter vertretbarer Zeitpunkt angesehen werden, soweit eine vorherige Risikominderung technisch nicht durchführbar ist.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

gez. Hielscher

Hielscher

Dokument 76

Zusammenfassung und Bewertung der gutachterlichen STStellungnahme von Prof. Dr. P. S. Schönhöfer vom 4. Juli 1994

Zusammenfassung und Bewertung:

1. Die Faktor VIII-Präparate der Hersteller ARMOUR PHARMA (FACTORATE HP), BEHRINGWERKE (FAKTOR VIII-KONZENTRAT/HAEMATE/RISTOFACT) und IMMUNO (FAKTOR VIII IMMUNO und FAKTOR VIII-IMMUNO ISOAGGLUTININFREI) werden bis 1985/1986 in der ROTEN LISTE ohne Hinweis auf eine Virusinaktivierungsmethode aufgeführt. Ab 1982 hatten die Fa. BEHRING (FAKTOR VIII HS/HAEMATE), ab 1984 die Fa. IMMUNO (FAKTOR VIII-TIM 3H und FAKTOR VIII-TIM 2) und die Fa. ARMOUR PHARMA entsprechende virusinaktivierte Präparate im Handel. Diese Präparate tragen dann seit der Einführung Hinweise auf das Inaktivierungsverfahren. Auch nach der Stufenplansitzung 1983 und den Bescheiden 1984 bleiben die nicht virusinaktivierten Produkte gelistet und ohne Hinweis im Handel.
   Die Fa. TRAVENOL/BAXTER zeigt eine gleiche Verhaltensweise bei dem Präparat ANTI-HÄMOPHILIE-A-FAKTOR (HUMAN/AUTOPLEX), das noch 1988 ohne Hinweis auf ein Virusinaktivierungsverfahren oder auf ein Infektionsrisiko in der ROTEN LISTE aufgeführt wird. Ab 1984 hatte dieser Hersteller schon sein hitzebehandeltes Präparat FAKTOR VIII-HT HYLAND im Handel. Die Fa. TROPON/CUTTER führt für ihr Präparat KOATE 1986 erstmals den Hinweis auf eine Hitzeinaktivierung ein.
   Die Fa. HORMON-CHEMIE weist 1986 darauf hin, daß ihr Produkt FAKTOR VIII nicht virusinaktiviert ist. 1988 ist das Produkt nicht mehr gelistet. Auch das Produkt ACTIF VIII Merieux der Fa. RHôNE-POULENCE wird ab 1986 nicht mehr gelistet.

2. Bei Faktor IX und Prothrombinkomplex-Präparaten haben die meisten Hersteller ab 1986 Hinweise auf die virusinaktivierenden Verfahren aufgenommen. Die BEHRING-Präparate enthalten ab 1986 konkrete Hinweise auf das Pasteurisierungsverfahren. Während jedoch bei den PPSB-Präparaten der Hinweis auf die Pasteurisierung schon 1986 erfolgte, findet sich dieser erst 1988 bei dem Präparat FAKTOR VIII HS/HAEMATE HS. 1986 wurde dieses Präparat anscheinend mit einer anderen Methode hitzebehandelt.
   Die Präparate der Fa. IMMUNO trugen bereits 1979 einen Hinweis auf die Möglichkeit der Übertragung einer Virus-Hepatitis. Dieser Hinweis entfiel 1981 bis 1983, wurde dann aber 1984 und 1985 wieder aufgenommen. Die Vermarktung des nicht hitzebehandelten Präparates erfolgte also noch bis 1986, obwohl der Hersteller entsprechende hitzeinaktivierte Präparate bereits 1985 in der ROTEN LISTE aufgeführt hatte, die entsprechende Hinweise trugen.
   Die Fa. TROPOPN/CUTTER weist ab 1986 bei ihrem Produkt auf die Hitzeinaktivierung hin.
   Die Fa. BIOTEST schließt seit Markteinführung 1983 für ihr Präparat infolge Kaltsterilisierung die Übertragung viraler Infektionskrankheiten aus, eine Falschaussage, wie wir seit 1990 wissen.
   Die Firmen HORMON-CHEMIE, KABI, ORGANON und TRAVENOL/BAXTER vermarkten ihre Faktor IX/PPSB-Präprate bis 1986, TRAVENOL/BAXTER sogar bis 1988 ohne jeden Hinweis auf ein Inaktivierungsverfahren oder ein Infektionsrisiko.

3. Die BEHRINGWERKE weisen bei ihrem Faktor XIII-Präparat FIBROGAMMIN schon 1985 auf das Pasteurisierungsverfahren hin. Die Fa. IMMUNO erwähnt bei ihrem Faktor VII-Konzentrat ab 1984 das Risiko einer Übertragung der Virus-Hepatitis, ab 1986 ist dieses Präparat zur Virusinaktivierung dampfbehandelt mit einem entsprechenden Hinweis. Auch das Präparat FEIBA der Fa. IMMUNO wird ab 1985 mit entsprechendem Hinweis auf eine Hitzebehandlung vertrieben.

4. Bei Fibrinogen und Fibrinogenkleber finden sich frühzeitig Hinweise auf Infektionsrisiko und Virusinaktivierung durch Pasteurisieren, so bei dem Fibrinkleber BERIPLAST schon 1984 (BEHRINGWERKE).
   Bei dem Fibrinkleber der Fa. IMMUNO findet sich 1979 bereits ein Hinweis auf die Möglichkeit der Übertragung einer Virus-Hepatitis. Dieser Hinweis entfällt bis 1984, dann wird er wieder aufgenommen. Erst ab 1986 findet sich bei dem Fibrinkleber TISSUCOL der Fa. IMMUNO ein Hinweis auf eine „Thermoinaktivierung".
   Die Fa. KABI verzichtet für ihr Fibrinogen bis 1986 auf jeden Hinweis zum Risiko der Virusübertragung bzw. zu Virusinaktivierungsverfahren.

Die Darstellung zeigt ein buntes und verwirrendes Bild von Hinweisen auf die Gefahr von Virusübertragungen, meistens Hepatitis, und auf Virusinaktivierungsverfahren, wobei sich zwischen den Herstellern eine deutliche Diskrepanz hinsichtlich der Vollmundigkeit der Behauptungen erkennen läßt. Erst nach 1986 finden sich in den Hinweisen auch Bemerkungen zu dem HI-Virus und dessen Inaktivierung. Die Eigenverantwortung der Hersteller reicht also von völliger Mißachtung der Informationspflichten zu Risiken und Inaktivierungsverfahren bis zur vollmundigen Behauptung, daß bei dem Präparat kein Risiko existiert. Weder das eine noch das andere Extrem der Aussage entspricht dem wissenschaftlichen Kenntnisstand, so wie er sich schon in der Anhörung des Bundesgesundheitsamtes im Jahre 1983 darstellen ließ. Spätestens ab diesem Zeitpunkt war eine Einheitlichkeit und Verifizierbarkeit der Hinweise wissenschaftlich begründet.

Bremen, den 06. 07. 1994 (Unterschrift)
Prof. Dr. P. S. Schönhöfer

Dokument 77

Muster eines Formulars, in dem der Spender bereits vor 1985 erklären mußte, nicht zu einer Risikogruppe zu gehören bzw. über die Verwendung seines Blutes für Patienten zu entscheiden hatte

AIDS erfordert besondere Sicherheitsmaßnahmen auch bei Bluttransfusionen.
Wir brauchen Ihre Mithilfe, um die weitere Ausbreitung von AIDS zu stoppen.

Mir ist bekannt, daß Angehörige der folgenden Risikogruppen (Personengruppen mit hoher AIDS-Erkrankungsrate) nicht Blut spenden dürfen:

- Männer, die nach 1977 ein- oder mehrmals Sexualkontakt mit einem anderen Mann hatten und deren Sexualpartner
- Suchtkranke, die sich Drogen spritzen oder gespritzt haben und deren Sexualpartner
- Haemophile (Bluterkranke) und deren Sexualpartner
- Einwanderer aus Zentralafrika, Westafrika und Haiti und deren Sexualpartner, die nach 1977 nach Deutschland gekommen sind
- Frauen oder Männer, die Sexualkontakt mit AIDS-Kranken hatten
- Frauen oder Männer, die mit dem AIDS-Erreger (HIV) infiziert sind und deren Sexualpartner
- männliche und weibliche Sexualpartner von Personen der obigen Gruppen sowie von Prostituierten, Blutern, AIDS-Kranken und HIV-1-seropositiven Personen
- Frauen und Männer, die nach 1977 der Prostitution nachgingen und/oder nachgehen

Wenn Sie zu einer der oben genannten Risikogruppen gehören, bitten wir Sie, das **LINKE** Kästchen anzukreuzen: Ihr Blut wird dann nicht an Kranke und Verletzte weitergegeben. Ansonsten kreuzen Sie bitte das **RECHTE** Kästchen an.

Verwendung meines Blutes

Mein Blut soll nicht für Kranke und Verletzte verwendet werden. Hier ankreuzen	Mein Blut kann für Kranke und Verletzte verwendet werden. Hier ankreuzen

Achtung

Wenn Sie nichts ankreuzen, können wir Ihr Blut nicht an den Patienten weitergeben! **In jedem Fall wird Ihr Blut untersucht.**

Name, Vorname u. Geburtsdatum Unterschrift

1984

Dokument 78

Muster eines Formulars, mit dem der Spender die Kenntnisnahme des AIDS-Merkblattes bestätigten mußte

Betr.: Ergänzung ab 1. September 1983 zur Entgegennahme einer Erklärung

des Blutspenders:

Blutformel: **Blutspender-registernummer:**

Wie Sie aus unserem alten Merkblatt ersehen können, war in der früheren Blutspender-Erklärung kein Hinweis auf eine neue, zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung:

AIDS
(Acquired Immune Deficiency Syndrome).

Diese Krankheit, die eine Immunschwäche bei dem betroffenen Blutspender mit sich bringt, kann durch Blut übertragen werden.

Es handelt sich dabei um eine durch Virusinfektion erworbene Abwehrschwäche des menschlichen Organismus, in deren Folge Zweitinfektionen durch Bakterien, Viren, Pilze und einzellige Tierchen oder bösartige Tumoren der Haut auftreten können. Es ist

auch bekannt, daß die Krankheit u. a. durch Blut- und Blutbestandteilkonserven übertragen werden kann.

AIDS kann folgende Krankheitszeichen haben:

länger bestehende Lymphknoten- bzw. Drüsen-Schwellungen (am Hals, unter den Armen, in der Leistenbeuge);
lang andauernde Durchfälle;
rosa- oder purpurrote, meist schmerzlose Haut- oder Schleimhautverfärbungen mit Schwellungen (auch in Mund und Nase, unter den Augenlidern).

Eine erhöhte Ansteckungsgefahr besteht bei Personen, die intravenöse Drogen gebrauchen;
homo- oder bisexuell sind (vor allem bei häufigem Partnerwechsel) oder
Intimkontakte mit Personen hatten, die diesen Gruppen angehören oder die eine AIDS-Erkrankung haben.

Wir möchten Sie deswegen bitten — wenn eines der o. gen. Krankheitszeichen oder sonstige Voraussetzungen vorliegen — zur Kenntnis zu nehmen, daß es in Ihrem Interesse liegt, **die entsprechenden Fragen mit dem Sie untersuchenden Arzt hier in der Blutzentrale zu besprechen.** Selbstverständlich stehen wir für persönliche Rückfragen immer zur Verfügung.

Wenn Sie dies nicht wünschen, so können Sie uns auch lediglich die Mitteilung machen, daß Sie von weiteren Spenden Abstand nehmen wollen.

Andernfalls bitten wir Sie höflich, Ihre Kenntnisnahme dieses Zusatzblattes durch Ihre Unterschrift zu bestätigen.

Gesehen:

Datum: (Unterschrift der Blutspenderin bzw. des Blutspenders)

Dokument 79

Einstellungsverfügung der Staatsanwaltschaft Berlin in dem Ermittlungsverfahren gegen den ehemaligen Präsidenten des BGA, Prof. Dr. Karl Überla, vom 20. Juni 1990 einschließlich des Vermerkes vom 17. Mai 1990 (auszugsweise)

Herrn Rechtsanwalt
Dr. Alfred Stiefenhofer
Brienner Straße 28
8000 München 2

Sehr geehrter Herr Rechtsanwalt!

Das auf die Strafanzeige des Rechtsanwalts Setsevits vom 14. Januar 1987 gegen Ihren Mandaten Professor Dr. Überla eingeleitete Ermittlungsverfahren wegen des Vorwurfes der gefährlichen Körperverletzung u. a. ist nunmehr mit dem in beglaubigter Ablichtung beigefügten Bescheid aus den Gründen des ebenfalls in beglaubigter Ablichtung beigefügten Vermerkes vom 17. Mai 1990 gemäß § 170 Abs. 2 StPO eingestellt worden.

Hochachtungsvoll

Berlin 21, den 29. Mai 1990
gez. Unterschrift
(Wedhorn)
Staatsanwalt

1 Kap Js 399/87

Vfg.

1) Vermerk:

...

Am 14.01.87 erstattete der Anzeigende Strafanzeige (auch namens seines Mandanten Caspari) gegen den Beschuldigten als ehemaligen Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes wegen des Verdachtes der Körperverletzung und der Beihilfe zum Verstoß gegen das AMG (Arzneimittelgesetz).

Der Anzeigende behauptet, spätestens nach dem 16.07.82 habe der begründete Verdacht bestanden, daß „mit einem noch nicht gewissen Prozentsatz der importierten Faktor VIII (zu Faktor IX-Präparaten vergl. Bl. 29 Bd. II)-Präparate AIDS übertragen wird" und „daß man es mit einer über Blutprodukte übertragbaren Infektionskrankheit zu tun hatte, die als solche bereits epidemische Ausmaße angenommen hatte".

Es hätten daher

a) „unverzüglich Angehörige der bekannten Risikogruppen vom Blutspenden (soweit im Inland gesammelt) ausgeschlossen",

b) „eine Anweisung zur Bevorzugung risikoarmer Blutspender (namentlich: Frauen statt Männer)" erlassen,

c) die ausschließliche Verwendung (durch Erhitzen über 10 Stunden bei 60° C) virusfreier Konzentrate der Behringwerke AG vorgeschrieben und die Zulassung aller übrigen

Präparate „augenblicklich bis zur Produktionsumstellung" widerrufen und die sofortige Vollziehung angeordnet,

d) der Verbrauch bis dahin produzierter, nicht erhitzter Präparate untersagt,

e) die Empfehlungen des Council Of Europe vom 23.06.83 umgesetzt,

f) jegliche Parallelimporte verboten

sowie

g) „ein Importverbot für Blutprodukte aus den USA bis zur Verfügbarkeit eines Ausschlußtestes" verfügt

werden müssen.

Jedem Sachverständigen hätte klar sein müssen, daß das Erhitzen des Materials „zwangsläufig auch die Abtötung anderer Erreger einschließlich sämtlicher bekannter menschenpathogener Viren" herbeiführt. Der Beschuldigte hätte danach „damit rechnen" können, „daß in den Behring-Konzentraten jedes bekannte wie unbekannte Erreger-Leben ausgelöscht war." Wäre er „dieser Erfahrung gefolgt, hätte es keine Faktor VIII-Fälle in der Bundesrepublik gegeben".

Durch „Einschränkung chirurgischer Eingriffe, Ausweichen auf andere Lieferstaaten sowie Erhöhung der landeseigenen Sammelergebnisse „hätte einem „vorübergehenden Engpaß" begegnet werden können. Der große Umfang, in dem in der Bundesrepublik Deutschland Blutpräparate verordnet würden, sei zudem nicht medizinisch indiziert. Ein Importstopp wäre insbesondere möglich gewesen, wenn:

h) eine strengste Indikationsstellung für den Ersatz von Blutverlust durch Transfusionen gefordert,

ia) alle nicht fristgebundenen Eingriffe nach dem „Stand-by"-Prinzip aufgeschoben,

ib) bei nicht oder nicht länger aufschiebbaren Eingriffen eine möglichst intensive Nutzung der Möglichkeit der konservierten Eigenblut-Spende verlangt

oder/und

personenbezogene Blutspenden von ausgewählten Vertrauenspersonen gefordert

worden wären.

Während in den USA **im März 1983** „wenigstens ein Risikogruppenausschluß verfügt und die amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) bestimmte Richtlinien für Blutsammelstellen erlassen und „einzelne Hersteller wie z.B. die Firma Cutter Laboratories Vergleichbares" getan hätten, sei in der Bundesrepublik Deutschland nichts geschehen.

„Erst im Bundesgesundheitsblatt vom **07. 07. 84**" seien „einige erste Maßnahmen — ohne inhaltliche Beschreibung i. e. S. — seitens des Bundesgesundheitsamtes angekündigt" worden. Diese Maßnahmen seien „völlig ungeeignet" gewesen, „einen Risikoausschluß i. S. des § 5 AMG herbeizuführen". Hinzu komme, daß selbst diese Maßnahmen erst zum **01. 09. 84**, ein Teil sogar erst zum **01. 01. 85** gelten sollten. Eine Unterrichtung der Öffentlichkeit habe nicht stattgefunden. „Grobe Richtlinien zur Bluttransfusion (Antikörpernachweis bei Blutspenden)" habe das BGA „sogar noch später erlassen". Selbst diese Richtlinien hätten „jedoch nur sobald wie möglich, jedoch spätestens ab **01. 10. 85** befolgt werden" sollen.

Angesichts der bekannten „Unzulänglichkeiten serologischer Testverfahren sei es verfehlt gewesen, wenn das BGA die Erforschung und Zulassung eines spezifischen Testverfahrens abwartete.

Es seien zu keinem Zeitpunkt Einfuhrverbote oder -beschränkungen ausgesprochen worden.

Der Verteidiger des Beschuldigten hat im wesentlichen ausgeführt:

Sowohl die Einrichtung der ad hoc-Kommission „Standardisierung der Anwendung von Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten" als auch der AIDS-Kommission sei auf die Initiative des Beschuldigten zurückzuführen. Diese Kommissionen hätten erst die Voraussetzungen für die Gewinnung der erforderlichen Informationen geschaffen.

Auf Veranlassung des Beschuldigten sei am 06. 09. 85 die Empfehlung des Council Of Europe vom 05. 07. 83 aufgegriffen worden.

Der Fragenkatalog zum Stufenplanverfahren und zur Sondersitzung am 14. 11. 83 sei maßgeblich von dem Beschuldigten mitgestaltet worden.

Auf der Sondersitzung habe der Beschuldigte gegen den Widerstand der Arzneimittelhersteller und des DRK (Deutsches Rotes Kreuz) weitgehende Maßnahmen des BGA schon zum März 1984 angekündigt.

In einer Besprechung am 06. 12. 83 mit Vertretern des DRK und am 26. 01. 84 mit Vertretern der Blutspendezentralen habe der Beschuldigte eindringlich gebeten, eine Erhöhung des deutschen Plasma-Anteils anzustreben, sei jedoch auf Ablehnung gestoßen.

Die für März vorgesehene Frist habe nicht eingehalten werden können, da die Ausarbeitung des Maßnahmenkataloges und die Abstimmung der verschiedenen Bescheid-Entwürfe einen längeren Zeitraum in Anspruch genommen habe.

Sämtliche beteiligte Unternehmen hätten Widerspruch gegen den Bescheid vom 08. 06. 84 (erst einen Monat vorher sei die Entdeckung des HIV-Virus als ursächliches Agens veröffentlicht worden) erhoben und die Begründungen überwiegend erst im September 1984 eingereicht. Insbesondere sei der dem Ausschluß einer Hepatitis-Übertragung und — wie später bestätigt — der HIV-Übertragung dienende Anti-HBc-Test angegriffen worden, der zu diesem Zeitpunkt noch in keinem Land der Welt eingeführt gewesen sei. Auch die Dienstaufsichtsbeschwerde der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe vom 26. 06. 84, in der dem Beschuldigten wegen der angeordneten Maßnahmen „ungesetzliche Amtsführung durch gemeingefährliche und fachlich unqualifizierte

Eingriffe in die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung" vorgeworfen worden sei, habe sich in erster Linie gegen den vorgeschriebenen Anti-c-Test gewandt.

In den dennoch schon am 12. 12. 84 ergangenen Widerspruchsbescheid sei daraufhin der HIV-Test (4 Monate vor Empfehlung durch FDA und CDC und vor Zulassung solcher Tests in den USA und Verfügungsmöglichkeit in der Bundesrepublik Deutschland und die sofortige Vollziehung angeordnet worden. Dies habe jedoch eine Verlängerung der Fristen auf den 01. 03. 85 und 01. 07. 85 erfordert, da kürzere Fristen die Verkehrsfähigkeit der auf dem Markt befindlichen Präparate aufgehoben hätten, ohne daß sie durch neu hergestellte Präparate hätten ersetzt werden können. Hierdurch wäre eine ärztlich und rechtlich nicht vertretbare Unterversorgung eingetreten, so daß Verfahren nach § 80 Abs. 5 VWGO (Verwaltungsgerichtsordnung) von Erfolg gewesen wären. Schon in dem Bescheid vom 08. 06. 84 sei angesichts der aussichtsreichen Verfahren nach § 80 Abs. 5 VWGO von der Anordnung der sofortigen Vollziehung abgesehen worden. Zudem habe das BMJFG (Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit) damals die Ansicht vertreten, daß „zunächst die Akzeptanz der anzuordnenden Maßnahmen unter Eingang etwaiger Widersprüche abgewartet werden solle".

Der HIV-Test habe erst ab dem 01. 10. 85 verbindlich vorgeschrieben werden können, da für seine Durchführung ein Test-Kit erforderlich war, das der Zulassung durch die FDA für die USA und durch das Paul-Ehrlich-Institut für die Bundesrepublik Deutschland bedurfte.

Eine (angesichts des Sachstandes eigentlich nicht mehr erforderliche) Güterabwägung (Nutzen-/Risikoabwägung) hätte eindeutig ergeben, daß eine Beschränkung der Verwendung der Faktor VIII-Präparate zu einem früheren Zeitpunkt oder über die Maßnahmen des BGA hinaus für „eine weit größere Anzahl von Bluter-Kranken zu empfindlichen Gesundheitsrisiken geführt" und den Nutzen solcher Beschränkungen „bei weitem überstiegen" hätte.

Es habe angesichts der Anzahl der an AIDS erkrankten Bluter in der Bundesrepublik Deutschland keinen Anlaß gegeben, den Import der Faktor VIII-Präparate aus den USA einzuschränken, zumal der Ausschluß von Plasmapheresezentren aus den Risikogebieten der USA und die Beschränkung auf von der FDA überwachte und lizensierte Zentren die nötige Sicherheit gewährleistet habe. Ein Importverbot hätte die Verfügbarkeit auf rd. 5 % des Bedarfs reduziert. Im übrigen sei eine kurz- oder mittelfristige Umstellung der Faktor VIII-Präparate auf ausschließlich oder auch nur überwiegend in Deutschland gewonnenes Blutplasma unmöglich gewesen. Aus dem gesamten in der Bundesrepublik Deutschland gewonnenem Plasma hätten allenfalls 187,5 Millionen Einheiten Faktor VIII hergestellt werden können, was nicht einmal den Gesamtbedarf an Einheiten (200 000 000) gedeckt hätte. Tatsächlich hätten aber nur etwa 5 % des Plasmas für die Herstellung von Faktor VIII-Präparaten genutzt werden können, da die restlichen 95 % für Blutkonserven und andere Blutprodukte auf dem inländischen Markt benötigt worden seien. Bei einem Importverbot wären etwa 1/3 der Bluter, also circa 2 000 Menschen, binnen eines Jahres den Verblutungstod gestorben. Bei etwa einem weiteren 1/3 wären bei Wegfall der notwendigen Versorgung mit Faktor VIII-Präparaten progressive Gelenk- und Knochenerkrankungen mit Gelenkversteifungen und „gravierenden Verstümmelungen" die Folge gewesen.

Diesen Folgen hätte die damals „ziemlich vage, jedenfalls nicht gesicherte Möglichkeit gegenüber" gestanden, daß „bei Weiterverwendung von aus den USA stammenden und nicht einem nachweisbar wirksamen Inaktivierungsverfahren unterzogenen Blutplasma ein gewisser, aber deutlich unter 50 % liegender Teil von Bluterkranken neben der sehr häufigen Infizierung mit Hepatitis auch mit AIDS-Viren infiziert werden könnte".

Eindeutiges Ergebnis der durch das AMG gebotenen Abwägung sei gewesen, „daß auch die Faktor VIII-Präparate aus amerikanischem Blutplasma weiter benutzt werden mußten und daß die hiervon ausgehenden — nach damaliger Erkenntnis zahlenmäßig geringfügigen — Risiken nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft bei weitem nicht das vertretbare Maß erreichten (oder gar hierüber hinausgingen), das nach § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG i. V. m. § 30 AMG für die Zurücknahme einer bestehenden Arzneimittelzulassung oder für ihre Einschränkung durch Auflagen erforderlich sei.

Auch seien Inaktivierungsverfahren, die eine Übertragung des AIDS-Virus verhindert hätten, bis 1985 nicht bekannt gewesen. Der Analogieschluß, die gegen das Hepatitis-B-Virus wirksame Hitzeinaktivierung könne auch das HIV-Virus inaktivieren, habe damals ausgeschlossen erschienen. Es sei nicht bekannt gewesen, ob das HIV-Virus gleiche Eigenschaften, insbesondere die Temperaturempfindlichkeit, wie das Hepatitis-Virus hatte. Eigenschaften des HIV-Virus im Zusammenhang mit einem Inaktivierungsprozeß hätten empirisch erst im Verlaufe des Jahres 1985 ermittelt werden können. Angesichts der Erfahrungen im Zusammenhang mit der Inaktivierung des Hepatitis-Virus habe mit einer mehrjährigen Entwicklungszeit auf der Suche nach einem sicheren Inaktivierungsverfahren gerechnet werden müssen. Es habe sich daher verboten, das gegen Hepatitis-B-Viren wirksame Hitzeinaktivierungsverfahren positiv vorzuschreiben, zumal keinerlei Befunde hinsichtlich der Wirksamkeit dieses Verfahrens gegen HIV-Viren vorgelegen hätten. Eine vermutete Wirkung sei nicht nur für die Hitzeinaktivierung, sondern genauso für chemische Verfahren oder die Verwendung von Filtern denkbar gewesen. Zumindest habe es keine empirischen Anhaltspunkte gegeben, welches Inaktivierungsverfahren aussichtsreicher sei. Auch heute sei im übrigen noch offen, welches Inaktivierungsverfahren besser sei,

so daß international kein bestimmtes Inaktivierungsverfahren verbindlich vorgeschrieben werde.

Außerdem sei zu berücksichtigen, daß durch Inaktivierungsverfahren etwa 30 bis 40 % der Faktor VIII-Aktivität verloren gingen und entsprechend erhöhte Plasmamengen nicht zur Verfügung gestanden hätten.

Weiterhin sei von Bedeutung, daß gerade die Bluterorganisationen sich auf der Sondersitzung bereiterklärt hätten, „das AIDS-Risiko zu tragen, da ohne Faktor VIII-Präparate aus den USA eine ausreichende Versorgung der Bluter nicht gewährleistet sei.

Hinzu komme, daß die behandelnden Ärzte auf der Sitzung versichert hätten, daß Bluter, die „nicht mit anderen Erregern, insbesondere Hepatitis-Erregern bereits in Kontakt gekommen waren, und neu hinzukommende Bluter nur mit „Kryopräzipitaten oder mit solchen Faktor VIII-Präparaten behandelt würden, die einem Inaktivierungsverfahren unterzogen worden waren.

Die letztlich allein in Frage kommenden Möglichkeiten zur Reduzierung des Risikos habe das BGA voll ausgeschöpft.

Rechtsgrundlagen für das Einschreiten des BGA sind §§ 5, 25 Abs. 2 Nr. 5, 28 Abs. 1, Abs. 2 Nr. 1 a) und Nr. 3, Abs. 3, § 30 Abs. 1 Satz 1 und Abs. 3, 62, 63, 95 Abs. 1 Nr. 1, Abs. 3 und 4 AMG. Diese Bestimmungen haben das Ziel, durch Verschärfung der behördlichen Kontrollmöglichkeiten den Verbraucher vor Arzneimitteln besser zu schützen.

...

Fachlich zuständig für Maßnahmen nach dem AMG ist das Arzneimittelinstitut des BGA. Hinsichtlich der Faktor VIII/IX-Präparate war das Robert-Koch-Institut mit der zuständigen Abteilung Virologie beteiligt. Eine Abstimmung war mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit erforderlich.

...

Zu dem gegen den Beschuldigten erhobenen Vorwurf liegen im wesentlichen folgende Stellungnahmen vor:

Immuno GmbH

Das Stufenplanverfahren habe in seinen jeweiligen Phasen die jeweils verfügbaren Erkenntnisse repräsentiert.

Eine ad hoc-Umstellung auf hitzeinaktivierte Präparate hätte weltweit zu einer Unterversorgung geführt, da ein Mehrverbrauch von 40—50 % Plasma im Falle einer Hitzeinaktivierung erforderlich gewesen wäre.

Baxter GmbH

Der genaue Erkenntnisstand zum jeweiligen Zeitpunkt sei im Hearing des Stufenplanverfahrens des BGA wiedergegeben.

Die bei der Trockenhitzebehandlung entstehende Reduzierung der Gerinnungsaktivität von bis zu 50 % habe vorübergehend in den USA zu einer Unterversorgung der Hämophilen geführt.

Bei weltweiter Sofortumstellung auf hitzebehandelte Faktor VIII-Präparate hätten mit Sicherheit nicht alle Patienten versorgt werden können.

Eine Ausarbeitung von Richtlinien zur Vermeidung von Viruskontaminaten durch Plasmaprodukte wie Faktor VIII sei nicht möglich gewesen, da:

a) diagnostische Tests nicht z. Vfg. standen

b) die Übertragung des -Virus durch Plasmaprodukte auf Hämophile damals nur vermutet wurde,

und

c) die Auswirkung der Hitzebehandlung auf die Struktur des Faktor VIII-Moleküls völlig ungeklärt war.

Behringwerke AG:

Die ausschließliche Versorgung der Hämophilen mit hitzeinaktivierten Faktor VIII-Präparaten der Behringwerke AG hätte einer **Vorlaufszeit von 2 Jahren** bedurft.

Alpha:

Bei Einführung virusinaktivierter Faktor VIII-Präparate in **03.84** hätten **nach einer Anlaufzeit** ca. **20—30 Mio. Einheiten** zur Verfügung gestellt werden können.

DRK Baden-Württemberg

1981 bis 1985 hätte sie nur Blutspenden aus Baden-Württemberg von freiwilligen Spendern verwendet.

DRK Bayern

1981 habe es keinen Fremdanteil, 1982 einen Fremdanteil von 1 701 Polenspenden, 1983 wiederum keinen Fremdanteil, 1984 betrug einen Fremdanteil von 106 und 1985 einen von 33 872 DDR-Spenden gegeben.

DRK Berlin

Man habe nur Spenden aus der Bundesrepublik verwendet.

DRK Hamburg und Schleswig Holstein

Man habe nur von dortigen Spendern bezogen.

DRK Hessen

Die Spenden seien nur von einheimischen Spendern und Angehörigen der Natostreitkräfte gekommen.

DRK Niedersachsen, Oldenburg und Bremen

Man habe keine Spenden von außerhalb der Bundesrepublik verwendet.

DRK Nordrhein und Westfalen/Lippe

Der Fremdanteil an Spendern aus den Niederlanden und Belgien (Nothilfe) habe weniger als 1 % betragen.

DRK Nordrhein und Westfalen/Lippe

Die Blutspendedienste hätten bereits 1974 auf die hygienische Bedenklichkeit unkontrollierter Importe menschlicher Blutbestandteile hingewiesen. Diese Hinweise hätten zu einer „Kleinen Anfrage" im Bundestag unter Nr. 72045 der Drucksachen geführt, die vom Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit am 26. 6. 74 ausführlich beantwortet worden sei.

Das BGA habe trotz Bekanntwerden der mutmaßlichen Verseuchung von Faktor VIII-Präparaten aus den USA im Jahre 1982 keine geeigneten Maßnahmen zur Importkontrolle ergriffen. In den Ländern, in die Plasma- und Plasmaprodukte nicht importiert werden durften, liege der Anteil AIDS-kranker Hämophiler an der Gesamtheit der AIDS-Kranken bei 1 % (Finnland, Belgien, Niederlande, Schweiz, USA), in der Bundesrepublik hingegen bei 5 %. Demzufolge hätten circa 80 % der AIDS-Erkrankungen bei Hämophilen verhindert werden können, **wenn das BGA rechtzeitig geeignete Plasmakontrollen eingeführt hätte.**

DRK Rheinland-Pfalz

Man habe kein Blut oder Plasma von außerhalb verwendet.

Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen

Man habe nur von registrierten Dauerspendern bezogen.

Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Prof. Dr. Beeser ist der Auffassung, daß kleinere Pools lediglich das „Restrisiko" der Virusinfektiösität mindern könnten. Der Preisunterschied würde dann aber mehr als 100 % betragen.

Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Das Ministerium geht davon aus, daß das BGA jederzeit seinen Verpflichtungen nachgekommen sei.

Schon **1983** seien Verfahren angewandt worden, mit denen insbesondere durch Erhitzen HIV-Viren abgetötet werden. Darüber hinaus habe das BGA vor der Herstellung eines Antikörper-Tests eine Reihe zusätzlicher Maßnahmen ergriffen. Dazu gehörten u. a. schärfere Anforderungen an die Spenderauswahl und die Einschränkung der Anwendungsgebiete für die Präparate.

Die Maßnahmen seien das Ergebnis einer intensiven Erörterung im Rahmen des Stufenplanverfahrens gewesen.

Bereits Ende 1984, als der **HIV-Test** sich noch in der Entwicklung befunden habe, sei vom BGA seine Anwendung **für die Zukunft bindend** vorgeschrieben worden. Ab **Mitte 1985**, als er in den USA und in der Bundesrepublik zur Verfügung gestanden habe, sei sein Einsatz bei jeder für die Herstellung der Präparate verwendeten Blutspende vorgeschrieben gewesen.

Die Beschaffung des getesteten Ausgangsmaterials und die anschließende Aufarbeitung der Präparate habe mehrere Monate gedauert. Dementsprechend sei bestimmt worden, daß ab **01. 10. 85** keine Präparate mehr in den Verkehr gebracht werden dürften, die nicht vorher — neben der Hitze-Inaktivierung — auf HIV-Antikörper getestet waren.

In seiner Stellungnahme zur „Frage der Inaktivierung von HIV bei Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten, die von 1983 bis 1987 im Bereich des AMG im Verkehr waren" (**vergl. bl. 0. 250 ff.**), bestätigt das BGA, daß zum Zeitpunkt der öffentlichen Anhörung am **14. 11. 83** in Fachkreisen die Hypothese vertreten wurde, **„daß das infektiöse Agens, welches AIDS auslösen könnte, ein Virus aus der Familie der Retroviren sei". Von diesen Viren sei „bekannt, daß sie sehr hitzeempfindlich sind."**

Es habe sich **abgezeichnet, daß Hitzeinaktivierungsverfahren für die AIDS-Übertragungssicherheit von Blutgerinnungsfaktor-Präparaten insbesondere von Konzentraten aus mehreren tausend Spenden für die Zukunft eine besondere Bedeutung erlangen könnten".**

Die Großhersteller hätten schon zum damaligen Zeitpunkt Inaktivierungsverfahren angewandt, um ihre Produkte Virus-übertragungssicher zu machen, wobei Ziel die Abtötung von Hepatitisviren gewesen sei.

„Eine Beurteilung der Wirksamkeit in bezug auf die Verhinderung von AIDS durch diese Produkte" sei zum damaligen Zeitpunkt **nicht möglich gewesen, „da weder das HIV noch die Ätiologie der AIDS-Erkrankung genau bekannt waren und dementsprechend auch ein geeigneter Test zum Nachweis von nicht zur Verfügung stand".**

In diesem Zusammenhang sei zu berücksichtigen, daß sich aus den Stellungnahmen zum Einladungsschreiben des BGA zur Anhörung ergab, „daß schon damals überwiegend Blutgerinnungsfaktor VIII-Konzentrate von den pharmazeutischen Unternehmen ausgeliefert wurden, die im Rahmen der Herstellung einer Virusinaktivierung unterzogen waren". (vergl dazu 14. 10. und 10. 11. 83)

Zum Zeitpunkt des Widerspruchsbescheides des BGA vom **12. 12. 84** seien „von den pharmazeutischen Unternehmern **fast ausschließlich nur noch hitzebehandelte Blutgerinnungsfaktor VIII-Konzentrate im Bereich des AMG ausgeliefert"** worden, „wie die aufgrund des Widerspruchsbescheides eingereichten Änderungsanzeigen gemäß § 29 AMG (Äa) zeigten (vergl. dazu bl. 0. 252 ff.).

Die Vernehmung der **sachverständigen Zeugen** aufgrund der Ermittlungsrichtlinien vom 21. 03. 89, vergl. Bd. IV, 1 ff., hat zu folgenden Beurteilungen geführt:

...

Die Beurteilungen der sachverständigen Zeugen belegen unter Berücksichtigung des aufgezeigten chronologischen Verlaufes, daß entgegen der Behauptung des Anzeigenden zum Zeitpunkt der Veröffentlichungen vom 16. 07. 82 ein **begründeter Verdacht**, daß Faktor VIII- und IX-Präparate AIDS übertragen können, nicht bestand. Es handelte sich um **erste Veröffentlichungen von Spekulationen**, denen zufolge das Auftreten bestimmter, bei Homosexuellen, Drogenkonsumenten und Haitianern beobachteter Immundefekte bei Patienten nach einer Bluttransfusion möglicherweise auf die Übertragung eines Wirkstoffes durch das Blutprodukt zurückzuführen sei.

Diese und weitere Veröffentlichungen zu dem Thema waren Gegenstand der Erörterung der Sitzungen der bereits im Februar 1982 von dem Beschuldigten initiierten Kommission „Standardisierung der Anwendung von Faktor VIII und Faktor IX Konzentraten" am 02. 11. 82 und 16. 02. 83, Gegenstand einer Schnellinformation des BGA im Bundesgesundheitsblatt am 12. 12. 82 und Mitanlaß der Berufung der AIDS-Kommission durch das BGA Ende 1982.

Nachdem in der Folgezeit weitere Veröffentlichungen den Verdacht, AIDS werde durch einen ansteckenden Wirkstoff u. a. auch bei der Verwendung von Blutprodukten übertragen, erhärteten und das BGA insbesondere in seinem Merkblatt vom Mai 1983 in Anlehnung an die Empfehlung der amerikanischen Arzneimittelbehörde vom 24. 03. 83 sowie in der Bekanntmachung im BGA-Pressedienst vom 06. 09. 83 und im Bundesgesundheitsblatt vom 09. 09. 83 unter Beachtung der Empfehlungen des Europarates vom 23. 06. 83 auf dieses Risiko hingewiesen hatte, wurden bereits am 26. 09. 83 die nach dem Stufenplanverfahren vorgesehenen Beteiligten zur Sondersitzung am 14. 11. 83 eingeladen und um ausführliche Stellungnahmen ersucht. Diese Sondersitzung sollte der Feststellung dienen, ob **nunmehr von einem begründeten Verdacht i. S. d. §§ 25 Abs. 2 Nr. 5, 30 Abs. 1 AMG** ausgegangen werden müsse und welche Maßnahmen ggfs einzuleiten seien.

Das Ergebnis der Sondersitzung muß dahingehend verstanden werden, daß ein begründeter Verdacht vorlag, wenn auch teilweise von Wissenschaftlern, Industrie und Blutspendezentralen die Ansicht vertreten wurde, daß neben der Übertragung des Erregers noch weitere Faktoren erforderlich seien, damit es zu AIDS kommen könne.

Der von dem Anzeigenden vertretenen Ansicht, es hätten nunmehr unverzüglich die von ihm geforderten Maßnahmen, vergl. insoweit a)—i) Seiten 5—6, angeordnet werden müssen, kann nicht gefolgt werden. Im einzelnen ist festzustellen:

zu a) Ein Ausschluß der Angehörigen bekannter Risikogruppen vom Blutspenden (soweit im Inland gesammelt) wurde bereits von den Blutspendezentralen durchgeführt, soweit der Spender als Risikospender überhaupt erkennbar war.

Zum Risikoausschluß dienten im übrigen u. a. die in dem Bescheid vom 08. 06. 84 vorgeschrieben Tests.

zu b) Eine Anweisung zur Bevorzugung risikoarmer Blutspender (namentlich: Frauen statt Männer) wäre weder praktisch umzusetzen noch kontrollierbar gewesen. Hinzu kommt, daß gerade die anteilmäßig besonders stark infizierten Prostituierten ebenso schwer erkennbar wären wie Homosexuelle.

zu c) Die ausschließliche Verwendung der in flüssigem Zustand hitzebehandelten Konzentrate der Behringwerke AG unter gleichzeitigem Widerruf der Zulassung aller übrigen auf dem Markt eingesetzten Präparate konnte aus folgenden Gründen nicht angeordnet werden:

Die ausschließliche Versorgung der Hämophilen mit diesen hitzeinaktivierten Faktor-Präparaten hätte nach Auskunft der Behringwerke AG einer Vorlaufszeit von 2 Jahren bedurft.

Eine sofortige Umstellung auf hitzeinaktivierte Präparate hätte weltweit zu einer Unterversorgung geführt, da bei der Hitzeinaktivierung circa 30 — 50 % mehr Plasma verbraucht wurden.

Ein Widerruf der Zulassung aller übrigen Präparate war nicht möglich, da diese Präparate für Hämophile lebensnotwendig und unersetzbar sind und die von dem Anzeigenden geforderte Beschränkung für bis zu einem Drittel der Hämophilen angesichts der nachfolgenden Unterversorgung schwerste Gesundheitsschäden und den sicheren Tod bedeutet hätte.

Auswirkungen sämtlicher angewendeter Inaktivierungsverfahren, auch der Hitzeinaktivierung auf den Faktor VIII und den AIDS-Erreger waren ungeklärt. Unterschiede in der Minderung des Infektionsrisikos bei den gebräuchlichen Herstellungsverfahren waren nicht bekannt. Zwar empfahl die NHF am 13. 10. 84, veröffentlicht am 26. 10. 84, u. a. den Hämophilen den Umstieg auf hitzebehandelte Produkte, stellte aber gleichzeitig heraus, daß der vermeintliche Schutz gegen AIDS erst noch zu beweisen sei.

Erst 1985 entdeckte man, daß Präparate, die einem Trockenhitzeinaktivierungsverfahren unterzogen worden waren, bei 80 % aller Patienten dennoch Hepatitisviren übertrugen, während sich erst 1987 zeigte, daß die in flüssigem Zustand hitzeinaktivierten Präparate der Behringwerke AG und der Immuno GmbH sicher waren. Andererseits wurde von sämtlichen Unternehmen zum Zeitpunkt der Sondersitzung bereits gefrorenes Plasma, das zur Keimreduzierung einer Sterilfiltration unterzogen worden war, verwendet.

zu d) Der Verbrauch bis dahin produzierter Präparate konnte aus den zuvor dargelegten Gründen auch nicht untersagt werden.

zu e) Bereits am 06. 09. 83 hat das BGA erklärt, daß man den Empfehlungen des Europarates vom 23. 06. 83, vergl. Seiten 24—25, folge. Die in dem Bescheid vom 08. 06. 84 angeordneten Maßnahmen tragen im übrigen den Punkten 4 bis 7 der Europaratempfehlung Rechnung. Hinsichtlich der Punkte 1 und 2 hat das BGA keine Anordnungsbefugnis.

Ein Importverbot amerikanischer Produkte war angesichts der Tatsache, daß die Bundesrepublik zu etwa 90 % von diesen Produkten abhängig ist, nicht möglich. Produkte von Plasmapheresezentren aus den AIDS-Hochburgen der USA wurden nicht verwendet. Produkte anderer Risikoländer wurden nicht benutzt.

Im übrigen hatte eine am 15. 10. 83 veröffentlichte Untersuchung schottischer Hämophiliepatienten nach Auffassung der Forscher ergeben, daß die Untersuchungsergebnisse gegen ein besonderes Risiko amerikanischer Blutprodukte sprächen.

zu f) Parallelimporte waren dem BGA nicht bekannt.

zu g) Vergl. zu e)

Zu den Forderungen h) und i) ist anzumerken, daß hier das BGA keinerlei Anordnungskompetenzen hat.

Die folgenden Maßnahmen des BGA, insbesondere der Bescheid vom 08. 06. 84 und der Widerspruchsbescheid vom 12. 12. 84, erfolgten in enger Absprache mit den zu beteiligenden Behörden und unter Berücksichtigung wissenschaftlich erhärteter Erkenntnisse.

Erst im Januar 1985 gelang der experimentelle Nachweis, daß durch Hitzebehandlung auch AIDS-Viren inaktiviert werden. Bereits am 01. 02. 85 teilten die Hersteller dem BGA mit, daß nur noch hitzeinaktivierte Präparate in der Bundesrepublik Deutschland vertrieben werden würden.

Soweit der Anzeigende schließlich davon ausgeht, daß „jedem Sachverständigen hätte klar sein müssen, daß das Erhitzen des Materials zwangsläufig auch die Abtötung anderer Erreger einschließlich sämtlicher bekannter menschenpathogener Viren herbeigeführt" und der Beschuldigte daher damit hätte „rechnen können, daß in den Behring-Konzentraten jedes bekannte wie unbekannte Erreger-Leben ausgelöscht war" und es „keine Faktor VIII-Fälle in der Bundesrepublik Deutschland gegeben hätte", wenn er dieser „Erfahrung gefolgt wäre", steht dies im Gegensatz zu den Ausführungen der sachverständigen Zeugen Prof. Dr. Pohle, Prof. Dr. Eggers und Prof. Dr. Schimpf, die übereinstimmend darlegen, daß für die Infektion mit dem AIDS-Erreger diese Erkenntnis nur im nachhinein gewonnen werden konnte.

Die sachverständige Zeugin Prof. Dr. Helm kommt zwar zu dem Schluß, daß nach der Sondersitzung vom 14. 11. 83 eine Auflage zur Verwendung von HS-Präparaten sinnvoll gewesen wäre, läßt hierbei jedoch die dargestellten Folgen einer Umstellung unberücksichtigt.

Der sachverständige Zeuge Dr. Hampl gelangt zu dem Ergebnis, daß etwa im Frühsommer 1984 eine Hitzeinaktivierung hätte vorgeschrieben werden müssen, jedoch zunächst eine zeitintensive Technikstandardisierung erforderlich gewesen wäre.

Angesichts der in den Bekundungen der sachverständigen Zeugen, den Angaben der pharmazeutischen Unternehmen und Blutspendezentralen sowie den Veröffentlichungen verschiedenster Forschungsinstitute zum Ausdruck kommenden unterschiedlichsten Auffassungen zu den Fragen, ob und ggfs. zu welchem Zeitpunkt ein begründeter Verdacht i. S. d. AMG bestand und ob der der Beschuldigte eventuellen Handlungspflichten nach dem AMG (rechtzeitig) nachgekommen ist, versprechen weitere Ermittlungen, insbesondere die Beiziehung weiterer Unterlagen des BGA, die Vernehmung weiterer sachverständiger Zeugen sowie die Beauftragung eines Sachverständigen mit der Erstellung eines Gutachtens zu den anstehenden Fragen kein eindeutiges Ergebnis. Vielmehr muß in Anbetracht der dargestellten unterschiedlichen Ansichten zugunsten des Beschuldigten davon ausgegangen werden, daß er seinen Handlungspflichten jeweils zumindest noch rechtzeitig nachgekommen ist, ggfs. objektiv erforderliche Handlungen jedenfalls aber nicht mit einer zur Anklageerhebung erforderlichen hinreichenden Sicherheit vorwerfbar unterlassen hat.

Das Verfahren ist daher gemäß § 170 Abs. 2 StPO einzustellen.

. . .

Berlin 21, den 17. 05. 90

Staatsanwaltschaft bei
dem Landgericht Berlin
(Unterschrift)
(Wedhorn)
Staatsanwalt

Dokument 80

Schriftwechsel zwischen Prof. Dr. Gert Frösner und Prof. Dr. Friedrich Deinhardt

— Schreiben Prof. Frösner vom 18. 06. 1987
— Schreiben Prof. Frösner vom 27. 06. 1987
— Schreiben Prof. Deinhardt vom 17. 07. 1987
— Schreiben Prof. Frösner vom 05. 10. 1987

Prof. Dr. med. Gert Frösner
Max v. Pettenkofer-Institut
für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

18. 6. 1987

Prof. F. Deinhardt
Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München
Pettenkoferstr. 9a
8000 München 2

Sehr geehrter Herr Kollege Deinhardt,

die Organisation eines Kolloquiums, auf dem am 23. 6. 1987 in unserem Institut über den AIDS-Kongress in Washington berichtet werden soll, ohne daß Sie Rücksprache mit mir, dem für dieses Fachgebiet in Lehre und Forschung verantwortlichen Hochschullehrer, genommen haben, empfinde ich als einen neuen Akt der Unkollegialität. Ihnen ist wohl bekannt, daß auch ich an diesem Kongreß teilgenommen habe.

Unter den 4 vorgesehenen Rednern befindet sich keiner der sich auf epidemiologischem Gebiet profiliert hat. Die Ausgrenzung eines epidemiologisch arbeitenden Virologen wird auch hier zu der bisher üblichen Bagatellisierung und Fehlbeurteilung der Situation führen.

Ich appelliere an die Verantwortung die Sie in Ihrer Position tragen. Es geht hier nicht um eine akademische Fragestellung sondern um das Leben von Zehntausenden! Wenn eine offene und vorurteilslose Diskussion unter Fachkollegen weiterhin verhindert wird, bleibt nur der lange Weg in die Öffentlichkeit. Die Verantwortung für die dadurch bedingte Verzögerung des Einsatzes der notwendigen Bekämpfungsmaßnahmen liegt bei Personen die Entscheidungen nicht auf Grund sachlicher Gegebenheiten sondern auf Grund persönlicher Gesichtspunkte fällen.

Mit freundlichen Grüßen

(Unterschrift)

Kopie: Prof. Dr. Spann, Dekan
Prof. Dr. Zöllner

Prof. Dr. med. Gert Frösner
Max v. Pettenkofer-Institut
für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

27. 6. 1987

Prof. F. Deinhardt
Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München
Pettenkoferstr. 9a
8000 München 2

Sehr geehrter Herr Kollege Deinhardt,

wie in meinem Brief vom 18. 6. 1987 vorhergesehen, ist es durch die Ausgrenzung des für das Fachgebiet der Virologie verantwortlichen Hochschullehrers bei der Informationsveranstaltung unseres Instituts am 23. 6. 1987 zum AIDS-Kongreß in Washington zu einer krassen Fehlbeurteilung der epidemiologischen Situation gekommen. Sie haben dort, aber auch im SZ-Gesundheitsforum (SZ vom 25. 6. 1987) und gegenüber den Medien (Spiegel vom 29. 6. 1987), die Ansicht vertreten, daß der Anteil von Infektionen durch heterosexuelle Kontakte nicht zunehmen würde, und daß keine Gefahr einer nennenswerten weiteren Ausbreitung von AIDS in der Bevölkerung durch heterosexuelle Kontakte besteht.

Folgerichtig haben deshalb auch die AIDS-Hilfen Entwarnung gegeben und damit der Aufklärungskampagne der Bundesregierung, die das Gefahrenbewußtsein der Bevölkerung wecken soll, entgegengewirkt. Durch Ihre Äußerungen wiegen sich wieder viele Menschen in einer falschen Sicherheit.

Dabei haben praktisch alle in Washington zum Thema der heterosexuellen Übertragung präsentierten Daten gezeigt, daß sich das HIV relativ leicht durch normalen heterosexuellen Intimkontakt übertragen läßt! Diese Übertragung erfolgt besonders schnell in den letzten Jahren vor Ausbruch der Erkrankung. Viele Studien haben gezeigt, daß meist mehr als 50 % der Intimpartner von AIDS-Patienten infiziert sind. Und die Zahl der heterosexuell übertragenen Erkrankungen wächst in den USA am schnellsten (die Verdopplungszeit bei Patienten mit Intimkontakt mit einem Patienten oder einer Risikoperson ist 1987 auf unter 5 Monate gesunken, gegenüber 14 Monaten bei den Homosexuellen!). Selbst chronische Optimisten unter den amerikanischen Experten, wie der Surgeon General Everett Koop, warnen deshalb heute vor einer „Explosion von AIDS im heterosexuellen Bereich" (siehe International Herald Tribune von 6.—7. 6. 1987).

Dies ist nach meiner Ansicht nicht Ihre erste Fehlbeurteilung auf epidemiologischem Gebiet. Sie haben

jeweils zu einem Zeitpunkt, an dem die verfügbaren Daten dies nicht mehr erlaubten,

1. die hohe Manifestationsrate der Infektion bestritten (zuletzt noch bei meinem Hearing im wissenschaftlichen Beirat der Bayerischen Staatsregierung am 22. 1. 1987).
2. die etwa 10jährige mittlere Inkubationszeit, und damit lange Dauer der Infektiosität der HIV-Infizierten, bestritten (zuletzt beim CSU-Landtagshearing am 27. 4. 1987).
3. die alarmierende Situation in Afrika lange völlig unterschätzt (siehe Ihr Brief von 4. 3. 1986 bezüglich einer Studie in Malawi).
4. fälschlicherweise (mit anderen Personen) behauptet, daß „kein Grund für die Annahme einer Ausbreitung von AIDS in der allgemeinen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland" besteht (Deutsches Ärzteblatt vom 18. 1. 1985). Diese sofort von den Professoren Hunsmann und Eigen widersprochenen Behauptung ist heute vor allem durch Zahlen aus Afrika, den USA, Frankfurt und Berlin widerlegt.
5. die Übertragung des HIV durch Kontakt mit infektiösem Blut im täglichen Leben (z. B. bei Sportverletzungen) in der Diskussion mit mir auf dem 1. Münchner AIDS-Gespräch am 13. 2. 1987 als unmöglich bezeichnet. Auch diese von vorne herein epidemiologisch unverständliche Behauptung ist inzwischen durch 3 Infektionen des medizinischen Personals ohne Verletzung, allein durch den Kontakt mit infektiösem Blut, und durch 2 Infektionen bei Pflegepersonen von AIDS-Patienten widerlegt.
6. viel zu spät (mit anderen Personen) vor einer Übertragung von AIDS durch Blut und Blutprodukte gewarnt (Rundschreiben der DVV am 4. März 1985). An einer Übertragung durch Blut war bereits am 12. 1. 1984 (N Engl J Med 310, 69, 1984) kaum ein Zweifel möglich und bereits am 26. 10. 1984 wurde deswegen in den USA die unbedingte Verwendung von hitzeinaktivierten Gerinnungsfaktorenpräparaten empfohlen (MMWR 33, 589, 1984).

Nach dem in Washington offenkundigen, weitgehenden Scheitern der allein auf Aufklärung beruhenden Bekämpfungsstrategie von AIDS verspricht der bayerische Weg der Bekämpfung mit den erprobten Methoden der klassischen Seuchenbekämpfung (natürlich in Kombination mit einer ehrlichen Aufklärung) den besten Erfolg. Ich empfinde es deshalb als besonders schmerzlich, daß Sie, als ein Nachfolger von Max von Pettenkofer, nicht Vorkämpfer dieses Weges sind.

Da viele Laien, und wahrscheinlich auch manche politischen Entscheidungsträger, bei Ihren Äußerungen annehmen, einen Epidemiologen vor sich zu haben, führen solche Fehlbeurteilungen zur Verwirrung und zu einem verzögerten Einsatz der notwendigen Maßnahmen.

Mit freundlichen Grüßen

(Unterschrift)

Prof. Dr. G. Frösner

Kopie: Staatssekretär Dr. Peter Gauweiler
Staatssekretär Prof. Steinbach
Dekan Prof. Dr. Spann

Prof. Dr. Friedrich Deinhardt
Max v. Pettenkofer-Institut
für Hygiene u. Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München
WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Viral Hepatitis and AIDS

17. 07. 1987

Herrn
Prof. G. Frösner
Pettenkoferstr. 9a
8000 München 2

Sehr geehrter Herr Frösner,

Ihren Brief vom 27.6.87 habe ich erhalten.

1. Sie waren wie alle anderen Interessierten zu der Veranstaltung in unserem Institut am 23.6.87 eingeladen und hätten sich zur Diskussion melden können, und es ist nicht richtig, daß Sie der einzige für das Fachgebiet Virologie zuständige Hochschullehrer unseres Institutes sind.
2. Weder bei der Veranstaltung am 23. 6. 87 noch im SZ-Gesundheitsforum oder nach dem Bericht im Spiegel (29. 6. 87; mit den Journalisten des Spiegels habe ich selbst nicht gesprochen) habe ich gesagt „daß der Anteil von Infektionen durch heterosexuelle Kontakte nicht zunehmen würde und daß keine Gefahr einer nennenswerten weiteren Ausbreitung von AIDS in der Bevölkerung durch heterosexuelle Kontakte besteht" (Ihr Brief vom 27. 06. 1987); ich hatte mich lediglich auf die bisher veröffentlichten Daten bezogen, aber keine Voraussagen gemacht. Außerdem hatte ich im selben Atemzug eindrücklich davor gewarnt, dies nicht als Entwarnung aufzufassen und auch die Notwendigkeit, bestimmte Verhaltensweisen zu ändern, nochmals bekräftigt (Anlage 1 + 2).
3. Dem nach einigen Presseberichten anscheinend übertriebenen Feststellungen der AIDS-Hilfe habe ich bei Rückfragen der Presse eindeutig widersprochen (s. z. B. Ärztezeitung vom 26./27. 06. 87, Anlage 2).
4. Sie zitieren den Surgeon General Dr. Everett Koop herausgenommen aus dem Zusammenhang und ich würde Ihnen empfehlen, den gesamten Zeitungsbericht, den Sie Ihrem Brief beilegten, zu lesen oder sich den Bericht korrekt übersetzen zu lassen (Anlage 3). Dr. Koop ist zitiert als: „there could be an „explosion in the heterosexual communitiy" of infection with AIDS"; d. h. „es könnte eine Explosion etc . . .". Dr. Koop fährt dann fort: „Or it could just filter through the community"; d. h. „oder es könnte lediglich durch die allgemeine Bevölkerung filtrieren" (womit eine langsame Ausbreitung gemeint ist).

   Dr. Koop sagte weiter: „I think the next six months will tell you whether we have to be as concerned

about the heterosexual transmission as many people think", d. h. „ich glaube, daß wir in den nächsten 6 Monaten erfahren werden, ob wir so besorgt über die heterosexuelle Übertragung sein müssen wie es viele Leute glauben."

Der Bericht zitiert dann Studien, die Ihren Ansichten widersprechen, sowohl bezüglich der Frequenz der Übertragung bei heterosexuellen Kontakten wie auch der Erfolg der Aufklärungsmaßnahmen, z. B. bei Homosexuellen. Diese zumindest teilweisen Erfolge der Aufklärung wurden auch in einer Reihe anderer Berichte bestätigt und entsprechen dem Rückgang anderer sexuell übertragener Erkrankungen in den untersuchten Gruppen.

5. Ihre Behauptungen über meine Bemerkungen bei der Sitzung des wissenschaftlichen Beirats der Bayerischen Staatsregierung am 22. 11. 1987 sind falsch. Über die Manifestationsrate von ARC oder AIDS bei HIV-Infizierten ist auch in Washington lange diskutiert worden und die dort angegebenen Daten lagen sogar noch unter den allgemein in Europa und auch von mir diskutierten Manifestationsraten. Ich lehne lediglich unbelegbare Hochrechnungen ab.

6. Eine lange Inkubationszeit zwischen HIV-Infektion und klinischer Erkrankung habe ich nie bezweifelt; eine 10-jährige mittlere Inkubationszeit ist aber nicht bewiesen.

7. Bezüglich Ihrer Referenz zu Afrika und Malawi ist folgendes richtig zu stellen: wie Sie wissen, war ich mit einer kleinen Fakultätsgruppe bereits im Mai 1984 in Malawi und habe mich bereits damals um Studien über die Ausbreitung von Hepatitis und HIV und die Einrichtung eines virologischen Labors bemüht. Dies beweist, daß ich über die Situation in Afrika bereits frühzeitig besorgt war. Die oben angegebenen Studien sollten mithelfen, verläßlichere Daten über die Durchseuchung zumindest in einer kleinen Region Afrikas zu erhalten, um darauf sinnvolle Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung von HIV-Infektionen aufbauen zu können.

8. Die von einer Gruppe von Wissenschaftlern im Januar 1985 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichte Stellungnahme war nach dem damaligen Kenntnisstand, und ist auch heute noch im Prinzip richtig. Daß dieser Stellungnahme von einem Virologen und einem Physiker widersprochen wurde, macht die Aussage einer Gruppe anerkannter Wissenschaftlicher nicht falsch. Es war damals gesagt worden: „ist eine rasche Ausbreitung der Infektion mit diesem Virus in der Allgemeinbevölkerung nicht zu erwarten" und in der Zusammenfassung „Schritte für eine weitere Kontrolle dieser Situation sind eingeleitet". Sie versuchen, durch Ihr aus dem Zusammenhang genommenes Zitat, dieser Veröffentlichung ein falsches Bild zu geben, was sachlich nicht gerechtfertigt ist (Anlage 4).

9. Die Diskussion auf dem AIDS-Gespräch am 13. 2. 87 zitieren Sie falsch. Soweit ich mich erinnere haben die Diskussionsteilnehmer über Wahrscheinlichkeiten gesprochen aber nicht davon, daß eine Übertragung unter den geschilderten Umständen „unmöglich" sei. Den Ausdruck „unmöglich" kann man in derartigen Fragestellungen ja sowieso praktisch nie benutzen und dies war selbstverständlich allen Diskussionsteilnehmern klar. Die ganz wenigen Infektionen bei medizinischem Personal widersprechen nicht dem, was während dieser Diskussion, und nicht nur von mir, gesagt wurde.

10. Ich habe bereits 1983, vor Entdeckung von HIV, auf die Möglichkeit der Übertragung eines damals noch nicht identifzierten AIDS-Erregers durch Blut und Blutprodukte hingewiesen (Anlage 5). Inaktivierte Blutprodukte wie Faktor VIII wurden teilweise bereits seit Jahren wegen der Gefahr einer Hepatitis B oder Hepatitis Nicht A, Nicht B vor allem in der Bundesrepublik Deutschland benutzt. Das jahrelange Argument über diese Präparate (Kosten, höhere Immunogenität durch die Veränderung der Proteine) ist Ihnen vielleicht unbekannt. Um uns in die Lage zu versetzen wirklich flächendeckende Untersuchungen auf Anti-HIV bei allen Blut- und Plasmaspenden durchzuführen, begannen dann Arbeiten in mehreren Labors entsprechende Untersuchungsmethoden zu entwickeln. Ich habe in unserem eigenen Institut seit Juli 1984 anfänglich mit Dr. von der Helm und später mit Drs. Gürtler, Eberle und anderen an der Entwicklung diagnostischer Untersuchungsmethoden zur Bestimmung von Anti-HIV und der Austestung der ersten kommerziell entwickelten Anti-HIV Testkits gearbeitet. Diese Studien im Rahmen der DVV, besonders mit Prof. Habermehl, Berlin, und in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Robert-Koch-Institut, BGA, haben zu einer frühen Zulassung dieser Testkits geführt, und die Bundesrepublik Deutschland war dadurch eines der ersten Länder, in denen alle Blutspenden auf Anti-HIV beginnend Anfang 1985 auf freiwilliger Basis und seit Oktober 1985 durch Verordnung des BGA, untersucht wurden. Untersuchungen zur Ausbreitung von HIV in Bluterkranken begannen ebenfalls bereits 1984. Vielleicht wissen Sie auch nicht, daß wir noch im März 1985 auf einem von mir durch die DVV organisierten Symposium in Wiesbaden (Anlage 6) große Schwierigkeiten hatten, einige Blutspendedienste von der Notwendigkeit der Anti-HIV-Teste zu überzeugen. Ihre Bezichtigung, daß ich mit anderen Personen viel zu spät vor einer Übertragung von AIDS (Sie meinen einer „HIV-Infektion") durch Blut und Blutprodukte gewarnt hätte, ist unzutreffend. Ich habe nicht nur gewarnt, sondern aktiv etwas getan, diesen Übertragungsweg so schnell wie möglich zu eliminieren. Ihre wiederholt vorgebrachten Anschuldigungen in dieser Richtung sind deshalb grundlos und entsprechen nicht den Tatsachen. Die DVV hat sich bereits 1983 intensiv mit AIDS beschäftigt und diese Bemühungen wurden auch 1984 und 1985 fortgesetzt (siehe Auszüge aus den Geschäftsberichten von 1983, 1984, 1985, Anlage 7—9).

Außerdem wurde 1985 ein Ärztemerkblatt herausgegeben (Anlage 10).

10. Über Ihre Ansichten in den letzten beiden Absätzen Ihres Briefes gibt es, wie Sie wissen, auch abweichende Meinungen, und die letzteren werden von der Mehrheit der wirklichen Sachkenner vertreten.

Mit freundlichem Gruß

(Unterschrift)

Prof. Dr. F. Deinhardt

CC: Staatssekretär Dr. Peter Gauweiler
Staatssekretär Prof. Dr. M. Steinbach
Dekan Prof. Dr. W. Spann

Prof. Dr. med. Gert Frösner
Max v. Pettenkofer-Institut
für Hygiene u. Medizin. Mikrobiologie
der Ludwig-Maximil.-Universität München

5. 10. 1987

Herrn
Prof. Dr. Friedrich Deinhardt
Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München
Pettenkoferstr. 9 a
8000 München 2

Betr.: **Ihr Brief vom 17. 7. 1987**

Sehr geehrter Herr Deinhardt,

eigentlich wollte ich Ihnen aus kollegialer Rücksicht die Beantwortung Ihres Schreibens vom 17. 7. 1987 ersparen. Sie haben sich jedoch am 3. 10. 1987 auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in München erneut zu Fragen des Ihnen fachfremden Gebiets der Epidemiologie geäußert. Dabei haben Sie erneut die etwa 10jährige oder sogar längere mittlere Inkubationszeit von AIDS in Frage gestellt. So sehe ich mich gezwungen, Ihren Brief zu beantworten:

Ad 1: Bitte nehmen Sie endlich zur Kenntnis, daß ich der einzige Hochschullehrer der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München bin, der für das mikrobiologische Spezialgebiet Virologie habilitiert ist und vom Wissenschaftsministerium den Auftrag hat, dieses Fach in Forschung und Lehre zu vertreten. Daß auch andere habilitierte und nichthabilitierte Assistenten und akademische Räte an unserem Institut auf dem Gebiet der Virologie forschen, entbindet mich weder von der mir vom Ministerium gegebenen Pflicht noch von meinem Recht, dieses Fach in Forschung und Lehre zu vertreten.

Ihr Verhalten, daß Sie ohne Absprache mit mir als dem zuständigen Hochschullehrer eine Informationsveranstaltung zu dem auch von mir besuchten AIDS-Kongreß in Washington in unserem Institut abgehalten haben, ist unkollegial. Ihre Entschuldigung, daß ich die dort verkündeten wissenschaftlichen Fehlbeurteilungen in der Diskussion hätte zurechtrücken können, kann ich nur als Hohn empfinden.

Ad 2 und 4: Ich nehme Ihre Feststellung zur Kenntnis, daß Sie heute nicht mehr die von Ihnen publizierte (Deutsches Ärzteblatt 82: 104, 1985) und noch im Januar 1987 im wissenschaftlichen Beirat der bayerischen Staatsregierung verteidigte Ansicht vertreten, daß eine Ausbreitung des HIV im heterosexuellen Bereich nicht zu befürchten ist. Berichte der Süddeutschen Zeitung vom 25. 6. 1987 über derartige Äußerungen von Ihnen auf dem Gesundheitsforum der Süddeutschen Zeitung, die vermutlich auch die Quelle für einen ähnlich lautenden Bericht des Spiegels vom 29. 6. 1987 waren, müssen demnach falsch sein.

Für mich unverständlich ist dann aber, warum Sie im gleichen Brief vom 17. 7. 1987 etwas später erneut die bedrohliche Ausbreitung des HIV im heterosexuellen Bereich in Frage stellen und Ihre Feststellung im Deutschen Ärzteblatt doch wieder als auch heute noch richtig bezeichnen (siehe Punkt 8). Daß Sie Ihre Zweifel an der heterosexuellen Ausbreitung ausgerechnet mit einer im vorhergehenden Abschnitt des Spiegel-Artikels zitierten Studie begründen, kann nur dadurch erklärt werden, daß Sie diese Studie nicht kennen.

Es handelt sich um den Vortrag von Goedert und Mitarb. (W.2.6) auf der 3. Internationalen AIDS-Konferenz in Washington. Die Autoren führten aus, daß es bei 16 Ehefrauen von Hämophilen nach wahrscheinlich teilweise über 600 Intimkontakten zu keiner Infektion gekommen war. Mit einem Absinken der T4-Zellen kam es 1985 zunächst zu einer, und 1986 plötzlich zu 5 Infektionen. Die Aussage des Vortrags war, daß es im Verlauf der Inkubationszeit zu einem starken Anstieg der Infektiosität kommt. Da viele Hämophile jetzt dieses hochinfektiöse Stadium erreichen, müßte mit einer hohen Infektionsgefährdung und einer schnellen Durchseuchung der Ehefrauen gerechnet werden. Gerade diese Arbeit dient Epidemiologen als wichtiger Hinweis für eine jetzt wahrscheinlich beschleunigte heterosexuelle Ausbreitung von AIDS.

Auch stimme ich nicht Ihrer Auffassung zu, daß die derzeit veröffentlichten Daten noch begründete Zweifel an einer eigenständigen heterosexuellen Ausbreitung von AIDS lassen. In Washington vorgetragene und inzwischen publizierte Daten (N. Engl. J. Med. 317: 131—136, 1987) zeigen einen fast gleichen Prozentsatz von infizierten Bewerbern (1,3 %) und infizierten Bewerberinnen (1,0 %) für die US-Armee, wenn diese aus AIDS-Endemiegebieten stammen. Da bekannt ist, daß bei der Eignungsuntersuchung der anti-HIV-Test gemacht wird und positive Bewerber nicht angenommen werden, handelt es sich um Personen, die von ihrer Infektion nichts wissen. Die Autoren schließen folgerichtig: „Obwohl ein beträchtlicher Teil der HIV-Infektionen der vorliegenden Studie möglicherweise auf homosexuelle Aktivität oder Drogensucht zurückzuführen ist, legt der Nachweis eines ausgeglichenen Geschlechtsverhältnisses nahe, daß sich die heterosexuelle Übertragung in einigen Gebieten der USA bereits zu einem wichtigen Übertragungsmechanismus entwickelt hat". Und weiter „In Gebieten (der USA) mit der höchsten Seroprävalenz (des HIV) könnten Frauen mit beina-

he derselben Häufigkeit infiziert werden wie Männer."

Da viele weitere Daten inzwischen die fortschreitende heterosexuelle Durchseuchung belegen (zunehmende Zahl infizierter Schwangerer in den USA und der BRD), hoffe ich, daß nun auch Sie die heterosexuelle Ausbreitung des HIV nicht mehr in Frage stellen.

Auch möchte ich Sie nun meinerseits bitten, das Interview von Surgeon General Koop nicht unvollständig und damit sinnentstellend zu zitieren. Nachdem darüber diskutiert wird ob es zu einer Explosion von AIDS im heterosexuellen Bereich kommt oder ob sich das Virus nur langsam in der Allgemeinbevölkerung ausbreitet, steht der Satz: „Dr. Koop suggests taking a pessimistic view until researchers have the facts". Dr. Koop geht also bis zum Beweis des Gegenteils von einer explosionsartigen Ausbreitung aus. Auf jeden Fall sieht er eine langsame Ausbreitung im heterosexuellen Bereich als gesichert an!

Daß Sie einen Rückgang der Gonorrhoe mit einem Erfolg der Aufklärungskampagne bezüglich einer Verminderung der HIV-Übertragungshäufigkeit gleichsetzen, ist ein bei Nichtepidemiologen leider häufig beobachteter Trugschluß. Anhand epidemiologischer Modellrechnungen läßt sich eindeutig zeigen, daß, im Gegensatz zur Gonorrhoe, die Verminderung der Zahl der Intimpartner fast keinen Einfluß auf die HIV-Infektionsrate hat (siehe meine Arbeit in AIFO 2: 315—322, 1987). In der Tat konnte nach meinem Wissen bisher nicht gezeigt werden, daß unter „Safer Sex" die Erkrankungsrate der Hepatitis B signifikant abnimmt. Und das HBV hat die gleichen Übertragungswege wie das HIV.

Sie übersehen bei Ihrer Feststellung auch, daß in den Endemiegebieten der USA dem Rückgang der Gonorrhoe und Syphilis bei Homosexuellengruppen ein zahlenmäßig größerer Anstieg dieser Geschlechtserkrankungen bei Frauen gegenüber steht (siehe mein Bericht in AIFO 2: 462—469, 1987). Es ist durch die „Safer Sex"-Kampagne nur zu einer Verlagerung der Promiskuität aus dem homosexuellen in den heterosexuellen Bereich gekommen. Offensichtlich bevorzugen immer mehr bisexuelle Männer den mit einem geringeren Infektionsrisiko behafteten heterosexuellen Intimkontakt. Auch ist eine eindeutige Verlagerung der Promiskuität aus den Großstädten in noch weniger durchseuchte umliegende ländliche Gebiete festzustellen. Die „Safer Sex"-Kampagne ist damit nicht nur gescheitert sondern hat wahrscheinlich zu einem Ausbruch des HIV aus der Risikogruppe der Homosexuellen und zu einer schnellen Ausbreitung des Virus in der heterosexuellen Bevölkerung geführt.

Ad 5: Sie lehnen jede „unbelegbare Hochrechnung" über den Prozentsatz der HIV-Infizierten, der insgesamt erkranken wird, ab. Offenbar akzeptieren Sie als Manifestationsrate jeweils nur den in Verlaufsstudien im Lauf der Jahre jeweils erreichten Prozentsatz der Personen, die nachweislich bereits erkrankt sind. Bei der im Mittel sehr langen und stark variierenden Inkubationszeit werden Sie damit in den nächsten Jahrzehnten Ihre Annahme laufend nach oben korrigieren müssen.

Für einen Epidemiologen ist diese Denkweise unverständlich. Die Epidemiologie versucht aus den verfügbaren Daten allgemeine Gesetzmäßigkeiten zu erkennen, um damit Voraussagen über die Entwicklung einer Epidemie machen zu können.

Die Politiker brauchen jetzt (und nicht erst in einigen Jahrzehnten) zur Beurteilung der Situation möglichst zuverlässige Schätzungen über die Manifestationsrate. Diese Schätzungen müssen aufgrund der allgemeinen epidemiologischen und virologischen Erfahrung (lebenslang persistierende Infektion) und den bisher verfügbaren Daten (bei Homosexuellen nach 2 fast erkrankungsfreien Jahren eine jährliche Erkrankungsrate von etwa 5 %) nach bestem Wissen und Gewissen erstellt werden. Auch das anfänglich günstigere Bild bei den Hämophilen hat sich verdüstert (in den USA erkranken jetzt schon jährlich etwa 2—3 % der schätzungsweise 8000 infizierten Hämophilen). Bei einer persistierenden Infektion mit einem Retrovirus ist keine Abnahme sondern eher eine Zunahme der jährlichen Manifestationsrate bei den noch nicht Erkrankten zu erwarten.

Aus diesen Daten muß geschlossen werden, daß die überwiegende Mehrzahl (möglicherweise fast alle Infizierte) erkranken wird. Nur bei der Infektion älterer Personen besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß der Infizierte eines natürlichen Todes stirbt, bevor sich die AIDS-Erkrankung manifestiert.

Sie haben dieser von mir im wissenschaftlichen Beirat der bayerischen Staatsregierung im Januar vorgetragenen Beurteilung widersprochen und geäußert, daß wahrscheinlich weniger als 50 % der Infizierten erkranken werden. Diese Beurteilung ist nicht mehr haltbar, weil in der am längsten laufenden San Francisco Kohortenstudie bereits nach 7 Jahren und 4 Monate 36 % mit dem Vollbild von AIDS erkrankt sind und schon insgesamt 78 % AIDS-assoziierte Erkrankungen zeigen.

Ad 6: Für die Inkubationszeit gilt das gleiche wie für die Manifestationsrate. Da der künftige Verlauf der Epidemie entscheidend von der Inkubationszeit und damit von der Dauer der Infektiosität abhängt, brauchen wir jetzt — und nicht erst in einigen Jahrzehnten — möglichst gute Schätzungen. Nur bei richtiger Einschätzung der Gefahr können die richtigen Bekämpfungsmaßnahmen zum richtigen Zeitpunkt ergriffen werden.

Ich habe offensichtlich in mehreren Diskussionen vergeblich versucht, Ihnen deutlich zu machen, daß die verfügbaren Daten nur noch eine mediane Inkubationszeit von 10 Jahren oder mehr zulassen (Differenz des mittleren Alters der an Hepatitis B und der an AIDS erkrankten Personen, eine nur 30 %ige Manifestationsrate nach etwa 6 Jahren bei Annahme der Erkrankung der überwiegenden Zahl der Infizierten im Laufe ihres Lebens, Angleichung mathematischer Modelle an die Meldedaten der Erkrankung und besonders die Hochrechnung der Erkrankungsrate der durch Bluttransfusion infizierten Personen).

Ad 7: Ihre Behauptung, daß Sie bereits im Mai 1984 bei Ihrem Besuch in Malawi das afrikanische AIDS-Problem erkannt und sich um eine Studie über die Ausbreitung des HIV bemüht hätten, ist nicht belegt.

Nach den mir zugänglichen Unterlagen haben Sie lediglich versucht eine Hepatitisstudie zu beginnen. Diese ist nicht zustande gekommen. Erst nachdem ich im Herbst 1985 eine HIV-Studie mit Malawi begonnen hatte, haben Sie sich dieser Studie bemächtigt.

Auch möchte ich Sie auf die von Ihnen bei Diskussionen im Institut geäußerte Hypothese der fehlenden oder geringen Pathogenität des afrikanischen HIV hinweisen, mit der Sie eine fälschlicherweise vermutete Diskrepanz zwischen der relativ hohen Durchseuchung und den praktisch fehlenden Erkrankungen zu erklären suchten.

Ad 8: Ihr Vorwurf, daß ich durch aus dem Zusammenhang gerissene Zitate ihrer Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt (AIDS- Was bleibt bei kritischer Durchsicht der Berichte?) ein falsches Bild gebe, ist unrichtig. Ich habe das die vorhergehende Diskussion zusammenfassende und abschließende Statement zitiert: „Es besteht zusammenfassend kein Grund für die Annahme einer Ausbreitung von AIDS in der allgemeinen Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland."

Sie selbst haben jedoch in Ihrer brieflichen Erwiderung ein unvollständiges und damit irreführendes Zitat verwendet. Ihr Zitat „ist eine rasche Ausbreitung der Infektion mit diesem Virus in der Allgemeinbevölkerung nicht zu erwarten" stammt aus folgendem Satz: „Auf Grund der bisherigen Epidemiologie und des Übertragungsmodus von HTLV III ist eine rasche Ausbreitung der Infektion mit diesem Virus in der Allgemeinbevölkerung nicht zu erwarten, und es besteht kein Grund für die Annahme, daß AIDS eine neue Volksseuche darstellt, durch die die Bevölkerung akut bedroht ist."

Die letzte Aussage dieses Satzes ist eindeutig falsch. Und aufgrund der verfügbaren Daten glaube ich sogar, daß sich das Virus schnell in der Bevölkerung ausbreitet. Darüber, was schnell bei einem Lentivirus bedeutet, kann man sich allerdings streiten.

Folgenden Satz Ihres Briefes kann ich überhaupt nicht verstehen: „Daß dieser Stellungnahme von einem Virologen und einem Physiker (immerhin ein Nobelpreisträger!) widersprochen wurde, macht die Aussage einer Gruppe anerkannter Wissenschaftler nicht falsch." Die Aussage ist doch falsch und wird dadurch nicht richtiger, daß Sie nicht nur von Ihnen alleine abgegeben wurde. Im übrigen haben mehrere andere Virologen, einschließlich ich selbst (allerdings leider nicht durch eine Publikation belegt), ihr Unverständis über Ihre, beim damaligen Erkenntnisstand nicht mehr gerechtfertigten Schlußfolgerungen geäußert. Und selbst ein fachfremder Physiker fühlte sich zum Widerspruch aufgerufen!

Ad 9: Beim ersten Münchner AIDS-Gespräch haben Sie auf meinen Hinweis bezüglich einer möglichen Übertragung des HIV durch Blutkontakte beim Sport und im täglichen Leben und auf meinen Vergleich zur Hepatitis B geantwortet: „Das Virus wird nicht durch Kontakt mit Blut im täglichen Leben übertragen." Damit bezeichneten Sie eine solche Übertragung als unmöglich, auch wenn Sie dieses Wort nicht ausdrücklich verwendet haben.

Inzwischen sind 3 Infektionen bei medizinischem Personal durch Blut-Haut-Kontakt bekannt geworden. Auch Herr Prof. Steinbach vom Bundesgesundheitsministerium hält eine Infektionsübertragung bei der Ausübung von Kampfsportarten für möglich.

Ad 10: Solange das HIV als Erreger von AIDS nicht erkannt war und solange noch keine serologischen Nachweismethoden zur Verfügung standen, hat wohl niemand das Problem der Übertragung durch Blut abschätzen können. Da jedoch etwa 50 % aller Hämophilen in der Bundesrepublik, und sicher auch viele Transfusionsempfänger, infiziert worden sind, ist jede Selbstgerechtigkeit fehl am Platz. Wir müssen uns vielmehr fragen, ob wir das Problem zum frühest möglichen Zeitpunkt erkannt und dann sofort die notwendigen Konsequenzen gezogen haben. Dies gilt für alle Virologen, Epidemiologen, Transfusionsmediziner und maßgeblichen Medizinalbeamten, insbesondere aber für die damaligen Berater des Bundesgesundheitsministeriums und des Bundesgesundheitsamts. Sie sind damals der wohl maßgeblichste Berater gewesen.

Folgender Zugewinn an Erkenntnissen läßt sich klar dokumentieren:

Am 12. Januar 1984 wurde die Übertragung von AIDS durch Bluttransfusion endgültig gesichert (N. Eng. J. Med 310: 69—75, 1984).

Am 13. Juli 1984 konnte die ursächliche Beziehung zwischen dem HIV und der AIDS-Erkrankung als gesichert gelten (MMWR 33: 377—379; 1984).

Am **26. Oktober 1984** wurde die Übertragung von AIDS durch Gerinnungsfaktorenpräparate als gesichert angesehen. Zur Vermeidung der Infektionsübertragung gaben in den USA die Fachgesellschaften und die Centers for Disease Control die dringende Empfehlung, nur noch Kryopräzipitate von Einzelspendern oder, falls dies nicht möglich ist, hitzeinaktivierte Gerinnungsfaktorenpräparate zu verwenden (MMWR 33: 589—592, 1984).

Am 1. Dezember 1984 hat Ihr Mitarbeiter Gürtler zusammen mit Ihnen beschrieben, daß der Prozentsatz der HIV-infizierten Hämophilen in München von 0 % im Jahre 1980 auf 53 % im Jahr 1984 angestiegen ist (Lancet 1984 II, 1275—1256).

Am **11. Januar 1985** verlangten die US-Richtlinien die Untersuchung aller Blutspender auf anti-HIV sofort nach der Zulassung kommerzieller Testsysteme (MMWR 34: 1—5, 1985). Nach Zulassung von Testen ab 2. März 1985 wurden spätestens ab 22. April 1985 praktisch alle Blutkonserven in den USA untersucht (Transfusion 26: 205—207, 1986).

Am 2. Februar 1985 wurde die Wirksamkeit der Hitzeinaktivierung von Gerinnungsfaktorenpräparaten zur Verhinderung der HIV-Übertragung nachgewiesen (Lancet 1985 I, 271—272).

Im April 1985 wurden in der Bundesrepublik Deutschland in kurzem Abstand die anti-HIV-Testsysteme von 4 verschiedenen Firmen zugelassen. Neue Richtlinien des Bundesgesundheitsamts fordern die Untersuchung aller Blutspender bis spätestens 1. Oktober 1985.

Bei dieser zeitlichen Abfolge ist die Frage berechtigt, warum die Bundesrepublik nicht so früh wie möglich sondern erst zum 1. Oktober 1985 eine Untersuchungspflicht eingeführt hat? Daß viele andere Länder noch wesentlich später reagierten, und viele afrikanische Länder noch heute Blutkonserven nicht untersuchen, darf dabei keine Entschuldigung sein.

Viel schwerer sind jedoch die Versäumnisse bei den Gerinnungsfaktorenpräparaten. Die USA haben sofort nach Erkennen des Problems im Oktober 1984 die damals einzig richtigen Maßnahmen ergriffen (Kryopräzipitate von Einzelspendern, Hitzeinaktivierung). In den mir zum Beweis Ihrer richtigen Beurteilung der Situation zugeschickten Protokollen und Berichten von Symposien taucht die Hitzeinaktivierung eher beiläufig erstmals im 1986 verfaßten Geschäftsbericht des Jahres 1985 der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten auf.

Dabei hätten zumindestens Sie den Ernst der Lage erkennen müssen. Sie selbst haben bei einem Rundtischgespräch 1983 betont, daß seit 1972/73 insgesamt 80—95 % des Ausgangsplasmas für die Herstellung von Gerinnungsfaktorenpräparaten aus den USA kommen, und daß seit 1981/82 dieses Plasma auch von Spendern mit hohem AIDS-Infektionsrisiko stammt (G. Landbeck. AIDS Opportunistic Infections in Hemophiliacs. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1984, Seite 76). Im Oktober 1984 wären also unbedingt die gleichen Maßnahmen wie in den USA notwendig gewesen.

Vollends unverständlich wird Ihr Schweigen, nachdem Sie selbst im Dezember 1984 den bereits hohen Prozentsatz der infizierten Hämophilen in München nachgewiesen hatten, und die Möglichkeit der Untersuchung von Blutspendern erst ab Frühjahr 1985 absehbar war.

Aus den mir zugeschickten Briefanlagen und den von mir zusätzlich beschafften Protokollen und Tagungsberichten geht an keiner Stelle hervor, daß Sie die Situation der Hämophilen richtig beurteilt und die richtigen Maßnahmen empfohlen hätten. Sollten Sie aber behaupten, daß Sie bereits 1984 die Hitzeinaktivierung der Gerinnungsfaktorenpräparate empfohlen haben, so bringen Sie das Bundesgesundheitsamt in eine unangenehme Lage. Das Bundesgesundheitsamt hätte dann, trotz Ihres Hinweises auf die tödlichen Nebenwirkungen der Gerinnungsfaktorenpräparate und trotz Ihres Hinweises auf die Möglichkeiten der Beseitigung der Gefahr, nicht die zur Abhilfe notwendigen Maßnahmen ergriffen, und damit seine Dienstpflicht in fahrlässiger Weise verletzt.

Ad 10/2: Ihre Behauptung, daß die „wirklichen Sachkenner" mit Ihnen zusammen die in Bayern praktizierten Maßnahmen der klassischen Seuchenbekämpfung ablehnen, klingt eigenartig. In den USA können diese „wirklichen Sachkenner" mehrheitlich nicht sein, obwohl die amerikanischen Epidemiologen weltweit den besten Ruf genießen. Die US-Centers for Disease Control empfehlen in ihren Richtlinien nicht nur alle Seuchenbekämpfungsmaßnahmen Bayerns sondern gehen sogar noch weit darüber hinaus.

Ihre vielen epidemiologischen Fehleinschätzungen sollten Anlaß zur Selbstkritik sein. Irrtümer können jedem unterlaufen und sind nichts ehrenrühriges. Selbst Ihr berühmter Vorgänger, Max von Pettenkofer, hat sich zeitlebens in einer wichtigen epidemiologischen Frage geirrt: er hat bei der Frage der Übertragung der Cholera, im Gegensatz zur Koch'schen „Keimtheorie", die „Bodentheorie" verfochten. Ich möchte Sie deshalb erneut dringend bitten, sich nur nach vorhergehender Beratung durch Epidemiologen zu epidemilogischen Fragen zu äußern. Jede Fehlbeurteilung aus Ihrem Munde stiftet beträchtliche Verwirrung. Der dadurch bedingte verspätete Einsatz der notwendigen Bekämpfungsmaßnahmen gefährdet viele Menschenleben!

Mit freundlichen Grüßen

(Unterschrift)

(Prof. Dr. G. Frösner)

Kopie: Dekan Prof. Dr. Spann
Staatssekretär Dr. Peter Gauweiler
Ministerialdirektor Prof. Steinbach

4.2 Übersichten

4.2.1 Abkürzungsverzeichnis

a. A.	anderer Ansicht
a. a. O.	am angegebenen Ort
abgedr.	abgedruckt
ABRA	American Blood Resources Association, USA
Abs.	Absatz
AcP	Archiv für die zivilistische Praxis
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e. V.
AG	Aktiengesellschaft
AGBG	Gesetz über die allgemeinen Geschäftsbedingungen
A. D. T. S.	Association de la Transfusion Sanguine (Bluttransfusions-Organisation), Frankreich
äK	ärztliche Kommission, Schweiz
A. F. H.	Association Française des Hémophiles (Bluterorganisation), Frankreich
AHF	Anti-Hämophilie-Faktor (Faktor VIII)
AHG	Antihämophiles Globulin (Faktor VIII)
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AIFO	Zeitschrift „AIDSFORSCHUNG"
ALT	Alanin-Amino Transferase (Leberenzym)
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNG	Arzneimittel-Novellierungsgesetz
Anh.	Anhang
Anm.	Anmerkung
Anm. d. Üb.	Anmerkung des Übersetzers
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARC	AIDS-Related-Complex
Art.	Artikel
Aufl.	Auflage
Az.	Aktenzeichen
BAG	Bundesamt für Gesundheitswesen, Schweiz
BAnz.	Bundesanzeiger
BAV	Bundesaufsichtsamt für das Versicherungswesen
BdO	Bundesverband der Ortskrankenkassen
B. E. H.	Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire (Epidemiologisches Wochenblatt), Frankreich
BFH	Bundesfinanzhof
BFHE	Sammlung von Entscheidungen des BFH
BGA	Bundesgesundheitsamt
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBl.	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BGHSt	Sammlung von Entscheidungen des BGH in Strafsachen
BGHZ	Sammlung von Entscheidungen des BGH in Zivilsachen
BKartA	Bundeskartellamt
BKK	Betriebskrankenkassen
BKn	Bundesknappschaft
BMF	Bundesministerium der Finanzen

BMJ	Bundesministerium der Justiz
BMJFG	Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit
BMJFFG	Bundesministerium für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft
BPI	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.
BPL	Beta-Propiolacton
BStBl	Bundessteuerblatt
BSV	Bundesamt für Sozialversicherung, Schweiz
BT	Deutscher Bundestag
BT-Drs.	Bundestagsdrucksache
BVerfGE	Sammlung von Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
BVG	Bundesversorgungsgesetz
ca.	cirka
C. C. T. S.	Commission Consultative de la Transfusion Sanguine (Beratender Ausschuß für Bluttransfusionen), Frankreich
CDC	Centers for Disease Control, USA
CMV	Cytomegalie-Virus
C. N. H.	Comité Nationale d'Hémophiles (Staatliches Komitee für Bluter), Frankreich
C. N. T. S.	Centre National de Transfusion Sanguine (Staatliches Bluttransfusionszentrum), Frankreich
C. P. A. M.	Caisse Primaire d'Assecurance Maladie (Ortskrankenkasse), Frankreich
CREST	Commission on Research, Science and Technologie, (EWG)
C. T. S.	Centre de Transfusion Sanguine (Bluttransfusionszentrum), Frankreich
DAB	Richtlinie für Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion
DB	Zeitschrift „Der Betrieb"
DDAVP	Desmopressin
D. G. S.	Direction Générale de la Santé (Allgemeiner Gesundheitsdienst), Frankreich
d. h.	das heißt
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Bluterkrankheiten e. V.
DJT	Deutscher Juristentag e. V.
DMW	Deutsche Medizinische Wochenschrift
DNS	Desoxyribonukleinsäure (engl.: DNA)
DPZ	Deutsches Primatenzentrum
Dr.	Doktor
DRiZ	Deutsche Richterzeitung
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
DVO	Durchführungsverordnung
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten e. V.
EGBGB	Einführungsgesetz zum Bürgerlichen Gesetzbuch
EIAV	Equine infectious anemia virus
eidg.	eidgenössisch
einschl.	einschließlich
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
engl.	englisch
entspr.	entsprechend
et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
EURO	Europäisches Regionalbüro der WHO

EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft, heute Europäische Union (EU)
f.	folgende
Fa.	Firma
FDA	Food and Drug Administration, USA
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
ff.	fortfolgende
FFP	fresh frozen plasma
Fn.	Fußnote
F. N. T. S.	Fondation Nationale de Transfusion Sanguine (Staatliche Bluttransfusionsstiftung), Frankreich
gem.	gemäß
GG	Grundgesetz
ggf.	gegebenenfalls
GLP	Gute Laborpraxis
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Leberenzym)
GRID	gay-related immunodeficiency (syndrome)
GSO-BT	Geheimschutzordnung des Deutschen Bundestages
GTH	Deutsche Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
GV	Geschäftsvermerk
GVG	Gerichtsverfassungsgesetz
GWB	Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen
HBc	Hepatitis-core
HBV	Hepatitis B-Virus
HBsAg	Hepatitis B-Antigen
HCV	Hepatitis C-Virus (vgl. HNANB)
HGB	Handelsgesetzbuch
HHS	Health & Human Services, USA
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HNANB	Hepatitis Non A/Non B-Virus
Hrsg.	Herausgeber
HS	Hepatitissicher
HTLV	Human T-cell Leukemia Virus
HUK	Verband der Haftpflichtversicherer, Unfallversicherer, Autoversicherer und Rechtsschutzversicherer e. V.
IDAV	Immundefizienz-assoziiertes Virus
i. d. F.	in der Fassung
i. d. R.	in der Regel
i. e.	id est
I. E.	Internationale Einheiten
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association
I. G. A. S.	Inspection Générale des Affaires Sociales (Generalinspektion für Soziale Angelegenheiten), Frankreich
IKK	Innungskrankenkasse
IKS	Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel, Schweiz
Inc.	Incorporation
insbes.	insbesondere
IPA	Interparlamentarische Arbeitsgemeinschaft
i. S.	im Sinne
i. S. d.	im Sinne der
i. V. m.	in Verbindung mit
JZ	Juristenzeitung
Kap.	Kapitel
kg	Kilogramm

KS-OI	Kaposi Sarkom/opportunistische Infektion
Kumul-XL	Kumul-Excess-Loss-Rückversicherungsvertrag
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom
lat.	lateinisch
LAV	Lymphadenophatie-assoziiertes Virus
LKK	Landwirtschaftliche Krankenkassen
L. N. S.	Laboratoire National de la Santé (Staatliche Untersuchungsbehörde für Gesundheit), Frankreich
LS	Lymphadenopathie-Syndrom
LuftVG	Luftverkehrsgesetz
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council, USA
Mat A	als Stellungnahme und zur Beweiserhebung beigezogene Materialien
Mat B	Materialien, die ohne Beweisbeschluß beigezogen wurden
max.	maximal
MBOÄ	Musterberufsordnung für die deutschen Ärzte
MD	Maryland, USA
MD	Ministerialdirektor
MdB	Mitglied des Deutschen Bundestages
mg	Milligramm
Mio.	Million
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report
MR	Ministerialrat
m. w. N.	mit weiteren Nachweisen
NANB	Non A/Non B
NCI	Nationales Krebsinstitut, Bethesda, USA
New Engl. J. Med.	New England Journal of Medicine
NHF	National Hemophilia Foundation, USA
NIH	National Institute of Health, USA
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
Nr.	Nummer
o. g.	oben genannten
OLG	Oberlandesgericht
OP	Operation
ORRn	Oberregierungsrätin
OVG	Oberverwaltungsgericht
PCA	Neoantigen-Arbeit (-Studien)
PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonien
PCR-Verfahren	Verfahren zur Messung der Virus-DNA
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PflVG	Pflichtversicherungsgesetz
Pharm. Eur.	Pharmacopée Européenne
Ph. D.	Doktortitel, USA
PML	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
pp.	perege, perge (und so weiter)
PPSB	Prothrombinkomplex
Proc. Natl. Acad. Sci.	Proceedings of the National Academy of Science of the United States
Prof.	Professor
Prot.	Protokoll
PTH	postgraduelle Hepatitiden
PTH	Posttransfusionshepatitis
RA	Rechtsanwalt

R. A. T. P.	Regie Autonome des Transport Parisiens (Autonome Regie der Pariser Verkehrsbetriebe), Frankreich
RD	Regierungsdirektor
rd.	rund
RdNr.	Randnummer
ReE-AMG	Regierungsentwurf zum Arzneimittelgesetz
RGZ	Sammlung von Entscheidungen des Reichsgerichts in Zivilsachen
RKI	Robert-Koch-Institut
RNS	Ribonukleinsäure (engl.: RNA)
RT	reverse Transkriptase
Rz.	Randziffer
s.	siehe
S.	Seite
Schweiz. med. Wschr.	Schweizer medizinische Wochenschrift
SHG	Schweizerische Hämophilie-Gesellschaft
SL	Spezialitätenliste, Schweiz
S. N. T. S.	Service National de Transfusion Sanguine (Staatliche Behörde für Bluttransfusion), Frankreich
s. o.	siehe oben
sog.	sogenannte
SRK	Schweizerisches Rotes Kreuz
StGB	Strafgesetzbuch
S-TIM 4	Steam Treatment IMMUNO Methode 4
StPO	Strafprozeßordnung
s. u.	siehe unten
T_H	Helfer-T-Zellen
T_S	Suppressor T-Zellen
u. a.	unter anderem
u. E.	unseres Erachtens
usw.	und so weiter
u. U.	unter Umständen
UV	ultraviolett
VA	Verwaltungsangestellter
VdAK	Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V.
VersR	Versicherungsrecht
VersRiLiG	Versicherungsbilanzrichtlinien-Gesetz
VG	Verwaltungsgericht
vgl.	vergleiche
VO	Verordnung
Vol.	Volume
VV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift
VVG	Versicherungsvertragsgesetz
VwVfG	Verwaltungsverfahrensgesetz
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WPM	Wertpapiermitteilungen
z. B.	zum Beispiel
ZfV	Zeitschrift für Versicherungswesen
z. Hd.	zu Händen
ZIP	Zeitschrift für Wirtschaftsrecht
ZLB	Zentrallaboratorium des Schweizerischen Roten Kreuzes
ZNS	Zentralnervensystem
ZPO	Zivilprozeßordnung
z. T.	zum Teil

4.2.2 Übersicht der Ausschußdrucksachen

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
1	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 11. 1993: Beiziehung der vollständigen Akten des BGA über Einleitung, Verlauf und Abschluß aller Stufenplanverfahren zu Faktor VIII- und Faktor IX-Präparaten sowie PPSB, über Maßnahmen zur Gefahrenabwehr bei Arzneimittelrisiken durch Fibrinogen und Fibrinkleber, durch Bluttransfusionen und Blutplasma und durch sonstige aus Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel, über Maßnahmen zum Ausschluß von Risikospendern und zu Virusinaktivierungsverfahren; Vorlage einer Liste der Empfänger der Bescheide mit einer Übersicht, welche Maßnahmen für welche Blutprodukte zu welchem Zeitpunkt in Kraft getreten sind
2	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 11. 1993: Beiziehung der Akten der Staatsanwaltschaften Berlin und Bonn zu den Ermittlungsverfahren gegen Prof. Dr. Überla und Prof. Dr. Steinbach
3	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 11. 1993: Zur Vorbereitung der Beweiserhebung Bitte um Erstattung einer schriftlichen Auskunft über die Zeit ihrer Tätigkeit als Gesundheitsminister an Dr. Heiner Geißler, Prof. Dr. Rita Süssmuth, Prof. Dr. Ursula Lehr und Gerda Hasselfeldt mit detailliertem Fragenkatalog
4	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 11. 1993: Beiziehung des gesamten Briefwechsels zwischen der Fa. Immuno und dem BMG sowie dem BGA in der Zeit vom 1.7. bis 31. 8. 1987 zum Thema PPSB und Virusinaktivierungsverfahren sowie des gesamten Schriftverkehrs mit dem BMG und BGA zur Einleitung eines Stufenplanverfahrens wegen der Infektionsrisiken bei Non-Faktor VIII-Präparaten von der Fa. Immuno
5	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 11. 1993: Beiziehung des gesamten Briefwechsels zwischen der Fa. Behring und dem BGA in der Zeit von 1985 bis 1987 zum Thema PPSB einschließlich des Briefwechsels mit der Klinik in Mutlangen sowie der Unterlagen zur Eröffnung und Beendigung des vom BGA eingeleiteten Stufenplanverfahrens von der Fa. Behring
6	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 11. 1993: Beiziehung des gesamten Schriftwechsels der Fa. Biotest mit Fachvertretern, Landes- und Bundesbehörden betreffend die Produktionscharge 1601089 sowie Beiziehung des gesamten Schriftwechsels mit den Plasmahändlern, aus denen Zeitpunkt und (kodierte) Namen der nachträglich serokonvertierten Spender ersichtlich werden, von der Fa. Biotest
7	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 11. 1993: Beiziehung der Akte der Staatsanwaltschaft Darmstadt betreffend das Ermittlungsverfahren gegen Fa. Biotest Pharma GmbH u. a.
8	Briefentwurf zur Abfrage von Eckpunkten zur Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten mit Grundüberlegungen zur Verbesserung der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten vom 24. 11. 1993
9/ 9 neu	Briefentwurf zur Abgabe der Erklärung über die Bildung eines Entschädigungsfonds bzw. den einstweiligen Verzicht auf die Einrede der Verjährung mit Eckpunkten einer Stiftung „Transfusions-HIV" vom 24. 11. 1993
10	Vorentwurf für einen Formulierungsvorschlag „Sachverständigen-Gutachten" vom 25. 11. 1993
11	Entschließungsantrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 25. 11. 1993: Aufforderung an die Bundesregierung, bis zum Ablauf einer Frist von drei Monaten nach Vorlage des Abschlußberichtes des 3. Untersuchungsausschusses auf die Einrede der Verjährung zu verzichten
12	Entschließungsantrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 25. 11. 1993: Vorschlag an den Gesundheitsausschuß, im Rahmen des Untersuchungsauftrages zur Klärung der haftungsrechtlichen Situation der infizierten Personen und ihrer Angehörigen, ob deren wirtschaftliche und soziale Absicherung in ausreichendem Maße gesichert ist und in welcher Weise ein finanzieller Ausgleich für die unmittelbar und mittelbar infizierten Personen geboten ist, die am 1. 12. 1993 vorgesehene Sitzung als eine gemeinsame öffentliche Anhörung durchzuführen
13	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 29. 11. 1993: Aufforderung an das BMG und das BGA, über Nebentätigkeiten von Mitarbeitern des Bereichs HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" Auskunft zu geben und Zuwendungen von Unternehmen/Institutionen, die mit der Gewinnung, Verarbeitung, Veräußerung oder Anwendung von Blut und Blutprodukten tätig sind, aufzulisten sowie Auskunft

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	über Zuwendungen von diesen Unternehmen an das BMG, das BGA oder seine Institute darzulegen
14	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 29. 11. 1993: Aufforderung an das BMG und das BGA unter Angabe der Gründe darzulegen, ob Mitarbeiter, die inhaltlich mit der Thematik HIV/AIDS/ „Sicherheit von Blut und Blutprodukten" befaßt waren, nach dem 1. Januar 1980 versetzt wurden oder andere Aufgaben zugewiesen bekommen haben, und von allen betroffenen Mitarbeitern Erklärungen beizufügen, daß sie mit der Begründung einverstanden sind bzw. warum nicht, sowie Aufforderung an das BMG und das BGA, von sämtlichen Mitarbeitern aus dem Bereich HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" persönliche Erklärungen vorzulegen, ob sie durch dienstliche Weisungen gehindert worden sind, Informationen oder Kenntnisse zu einer abweichenden Risikobewertung weiterzugeben mit Möglichkeit zur Stellungnahme durch das BMG und BGA, wenn die Erklärung inhaltlich nicht geteilt wird
15	Änderungsanträge der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 2. 12. 1993 zur Ausschußdrucksache 8
16	Vermerk der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 29. 11. 1993: Einfügung eines Absatzes 3.7 in die Grundüberlegungen zu Ausschußdrucksache 8
17	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 7. 12. 1993: Beiziehung aller Organisationspläne, allgemeinen Dienstanweisungen für die mit der Thematik „Sicherheit von Blut und Blutprodukten" befaßten Mitarbeiter/Arbeitsbereiche und geltenden Geschäftsverteilungspläne seit dem 1. 10. 1980 von der Bundesregierung und dem BGA
18	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 7. 12. 1993: Ersuchen um schriftliche Auskunft der Staatsanwaltschaft Berlin, ob gegen Prof. Dr. Überla nach der Einstellung des Verfahrens im Mai 1990 erneut ein Verfahren im Zusammenhang mit der Sicherheit von Blut und Blutprodukten eingeleitet wurde, ob gegen andere Mitarbeiter des BGA und seiner Institute Ermittlungsverfahren laufen, gegebenenfalls jeweils mit der Mitteilung der bisherigen Ermittlungsergebnisse
19	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 6. 12. 1993: Beiziehung des Vorgangs der Dienstaufsichtsbeschwerde des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen/Lippe vom 26. 6. 1984 gegen den Präsidenten des BGA einschließlich der Antwort des BMJFG von der Bundesregierung
20	Änderungsantrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993 zu Ausschußdrucksache 14: Möglichkeit der betroffenen Mitarbeiter, ihre Stellungnahme direkt und vertraulich an den 3. Untersuchungsausschuß zu richten, und Aufforderung an die Vorgesetzten im BMG und BGA zur Abgabe einer Erklärung
21	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 7. 12. 1993: Ersuchen an den Sachverständigen des Bundeskartellamts, Dieter Freitag, seine zur gemeinsamen Anhörung am 1. 12. 1993 mündlich abgegebene Stellungnahme schriftlich zuzuleiten zur Annahme als Sachverständigenbeweis
22	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Bereitstellung der aufgrund von Beweisbeschlüssen zugestellten Akten und Schriftstücke für die Ausschußmitglieder und Mitarbeiter der Fraktionen und Gruppen zur Einsichtnahme und zum Kopieren in einem Raum mit Vorbehalt, bestimmte Aufgaben der Aktenbehandlung an das Sekretariat zu delegieren
23	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Schriftliche Beantwortung von Fragen durch das BGA über den HBc-Antikörpertest zur Erkennung von HIV-Risikogruppen bei Blutspendern und durch das BMG über die Erweiterung der rechtlichen Kompetenz des BGA zum Rückruf von Arzneimitteln und zur Schaffung einer Rechtsgrundlage für die Anordnung von Inaktivierungsverfahren
24	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Einholung einer Stellungnahme von virologischen und epidemiologischen Experten zur Einschätzung der Gefahr von Hepatitis- und HIV-Infektionen sowie Bewertung der von Bundesregierung und BGA getroffenen Maßnahmen zum Schutz der Empfänger von Blut und Blutprodukten, der Anordnung eines Hepatitis B-Core-Antikörpertests sowie Beantwortung, ob es Unterschiede in der Ausbreitung von HIV-Infektionen zwischen Deutschland und den EG/COST-Staaten bzw. den USA gibt

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
25	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Einholung von schriftlichen Stellungnahmen zur Virussicherheit von Gerinnungspräparaten, vom BGA zum Zulassungsverfahren von „Faktor VIII Behring HS", zur Anordnung/Auflage der Inaktivierung und zu Erkenntnissen über die Gleichwertigkeit von Inaktivierungsverfahren, sowie von ausgewählten Vertretern der pharmazeutischen Industrie (Immuno, Troponwerke, Behringwerke, Biotest) und vom DRK über die Ergebnisse klinischer Untersuchungen hitzeinaktivierter Präparate zu Nebenwirkungen und Feststellung der Unbedenklichkeit des Verfahrens sowie Auskunft durch das DRK über den jeweiligen Entwicklungsstand und Einsatz von Inaktivierungsverfahren bei den einzelnen Blutspendediensten sowie den letzten Zeitpunkt des Inverkehrbringens nicht inaktivierter Präparate
26	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Einholung von schriftlichen Stellungnahmen der Behandler mit Koagulationsfaktor-Präparaten über den Zeitpunkt und den Grund für die Einführung der sog. Hochdosistherapie in Deutschland, über den durchschnittlichen Mehrverbrauch von Faktor VIII pro Patient und Jahr bei Hochdosistherapie der unterschiedlichen Schweregrade der Hämophilie gegenüber der etablierten Behandlung gleicher Krankheitsstadien in Großbritannien, Frankreich, Belgien und den Niederlanden, über Vor- und Nachteile der Kryotherapie unter Berücksichtigung der Hochdosistherapie und der Virussicherheit dieser Präparate, über die Güterabwägung zwischen Beibehaltung der Hochdosistherapie mit Importpräparaten trotz bestehenden Hepatitis-Risikos und des wissenschaftlich bereits deutlich formulierten AIDS-Risikos und der Vermeidung der therapiebedingten Gesundheitsgefährdung mit einer Niedrigdosierung und Anwendung inaktivierter Präparate und über die Zuwendung von Geldleistungen oder geldwerten Leistungen an Behandler, insbesondere im Bonner Hämophiliezentrum, durch Hersteller- bzw. Lieferfirmen, Verbände oder Krankenkassen, die abhängig waren von der Menge der verabreichten Präparate; von Vertretern der Krankenkassen, der Deutschen Hämophiliegesellschaft und des Hämophiliezentrums Bonn über Freistellung des Umstiegs der behandelnden Ärzte nach Zulassung hitzeinaktivierter Faktor-VIII-Präparate, über Zeitpunkt und gegebenenfalls Begründung für die Einschränkung der freien Wahl der Präparate durch die Krankenkassen und Versuche, diese gerichtlich durchzusetzen, sowie über Vereinbarungen mit Hämophiliezentren über Preisgestaltung und Bezugswege von Faktor VIII-Präparaten, gegebenenfalls geldwerte Vorteile für die Behandlungseinrichtungen; des Landes NRW über Erkenntnisse, ob ab dem Jahr 1980 durch Krankenkassen, pharmazeutische Firmen oder Interessenverbände direkt oder indirekt geldwerte Mittel an Ärzte der Universitätsklinik Bonn, der Universitätsklinik selbst oder das Land geflossen sind, damit die Hochdosistherapie am Hämophiliezentrum beibehalten wird
27	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Einholung schriftlicher Auskünfte von BMG, BGA, BPI, Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste, DRK, DHG, Professoren Hanfland und Schramm über die Höhe und die Berechnungsgrundlage des geschätzten jährlichen Bedarfs an Plasma und Plasmaprodukten zur Selbstversorgung der Bundesrepublik Deutschland, über den geschätzten Jahresbedarf an Humanalbumin, Gerinnungsfaktorpräparaten, Gammaglubolinen und Möglichkeiten, diesen Bedarf durch Entwicklung strengerer Indikationen einzuschränken, über den Prozentsatz des Eigenverbrauchs von Plasma in Deutschland und Anteil des Exports, insbesondere als Fresh Frozen Plasma bzw. nach Fraktionierung, zur Erklärung des Exportüberschusses 1992 für Blut in Höhe von 128 t gegenüber einem Import von 7 t und über Beteiligung und ggf. Anteil der staatlichen und kommunalen Bluttransfusionsdienste bzw. des DRK am Export von Plasma bzw. Plasmaprodukten
28	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Einholung schriftlicher Auskünfte von BMG, BGA, BPI, Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste, DRK, DHG und Einzelgutachtern über die Höhe der pro Blut-/Plasmaspende gewährten Kostenerstattungen, Aufwandsentschädigungen oder anderer geldwerter Leistungen, über vergleichende Studien zum Unterschied der Rate HIV-positiver Spender bei deutschen Blut-/Plasmaspendediensten, je nachdem, ob eine Aufwandsentschädigung, sonstige geldwerte Leistung oder überhaupt keine geldwerte Gegenleistung für die Spende erfolgt, über Konsequenzen aus bisherigen Studien, gegebenenfalls Hinweise auf die Überlegenheit eines bestimmten Sammelsystems hinsichtlich der Infektions-Sicherheit und für die Notwendigkeit staatlicher Blutspendedienste
29	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993:

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	Einholung schriftlicher Auskünfte von Vertretern der staatlich-kommunalen und insbesondere universitären Blutspendedienste, DRK, AIDS-Zentrum und Arzneimittelinstitut des BGA, Plasmasammelstellen der Pharmaindustrie und BPI (inhaltlich vgl. hierzu Ausschußdrucksache 28)
30	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 9. 12. 1993: Schriftliche Beantwortung von Fragen durch BGA, Bundesärztekammer und BPI zum Zeitpunkt der Information der Fachwelt und Öffentlichkeit über den Verdacht möglicher HIV-Infektionen durch Blut oder Blutprodukte und zur Gestaltung der Informationsarbeit
31	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 8. 12. 1993: Durchführung einer Befragung/Anhörung von Anwendern von Gerinnungspräparaten, insbesondere der Behandlungszentren für Bluter, der Krankenhäuser, der Krankenkassen sowie der Betroffenenorganisationen zu Fragen der Gefahrenabwehr (Spenderauswahl, Importabhängigkeit, Virusinaktivierungsverfahren) und des Therapiekonzepts mit detailliertem Fragenkatalog
32	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 8. 12. 1993: Durchführung einer Anhörung von Sachverständigen aus den Bereichen Administration und Medizin aus den Ländern Belgien, Finnland, Schweden und Norwegen zu Maßnahmen der Gefahrenabwehr bei Blut und Blutprodukten und zur Dosierung der Faktor VIII-Präparate im internationalen Vergleich
33	Formulierungsvorschlag zwecks Erlangung weiterer Beweismaterialien im Zusammenhang mit Ausschußdrucksache 14
34	Vermerk des Sekretariats vom 15. 12. 1993 als Tischvorlage zur Beratung des Verfahrensantrages der Mitglieder der SPD auf Ausschußdrucksache 22
35	Vermerk des Sekretariats vom 15. 12. 1993 betr. Aufbewahrungsfrist ärztlicher Aufzeichnungen
36	Vorschlag zur Ergänzung der Ausschußdrucksache 33 vom 15. 12. 1993
37	Vermerk des Sekretariats vom 7. 1. 1994 betr. Herausgabe zurückgehaltenen Beweismaterials durch die Biotest Pharma GmbH (MatA 12—11, MatA 12—11 a)
38	Vermerk des Sekretariats vom 11. 1. 1994 betr. Vorbereitung der Anhörung von Sachverständigen am 16. 2. 1994 (vgl. Ausschußdrucksache 32)
39	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 11. 1. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft der Staatsanwaltschaft Bonn, ob das Strafverfahren gegen Prof. Dr. Steinbach erneut aufgenommen oder ein Ermittlungsverfahren eingeleitet worden ist und gegebenenfalls Mitteilung des Ermittlungsstandes oder Übersendung eines Aktendoppels
40	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 12. 1. 1994: Ergänzung zu Beweisbeschluß 12—8 um Auskunftersuchen betreffend Bedienstete der anderen, der Aufsicht des BMG unterstehender sowie mitfinanzierter Institute (Georg-Speyer-Haus, Bernhard-Nocht-Institut, Forschungsinstitut Borstel, Heinrich-Pette-Institut)
41/ 41 neu	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß: Brief an den Bundesminister für Gesundheit wegen § 1 der Richtlinie für die „Humanitäre Soforthilfe"
42	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 10. 1. 1994: Beiziehung des gesamten Schriftverkehrs der Fa. Biotest mit den Plasmahändlern, die die Ausgangsplasmen zur Herstellung der Charge 1601089 geliefert haben, sowie aller Unterlagen über Erkenntnisse zur Anzahl und zu Ergebnissen der auf HIV getesteten Chargenempfänger
43	Vermerk des Sekretariats vom 19. 1. 1994 betr. Übersicht und Synopse über die Stellungnahmen zu den „Grundüberlegungen zur Verbesserung der HIV-Sicherheit von Blut und Blutprodukten" (Reaktionen auf Ausschußdrucksache 8)
44	Vermerk des Sekretariats vom 19. 1. 1994 betr. Übersicht über die eingegangenen Stellungnahmen zu den „Eckpunkten einer Stiftung ‚HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte'" und die Aufforderung zum einstweiligen Verzicht auf die Einrede der Verjährung (Reaktionen auf Ausschußdrucksache 9)
45	Beitrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 19. 1. 1994 zur Darstellung der Eckpunkte zur Verbesserung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten im Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
46	Vermerk des Sekretariats vom 7. 2. 1994 mit Ergänzung vom 11. 2. 1994 zur Vorbereitung der öffentlichen Anhörung der ausländischen Sachverständigen am 16. 2. 1994
47	Vorschlag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsauschuß vom 8. 2. 1994 zum weiteren Vorgehen (zeitliche und inhaltliche Planung) des 3. Untersuchungsausschusses für die Monate Februar bis Mitte April 1994
48	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 10. 2. 1994: Einholung einer schriftlichen Stellungnahme des BGA unter Beifügung der entsprechenden Akten zur Risikoeinschätzung von Hepatitis B- bzw. Non A/Non B-Infektionen durch Faktor VIII-Konzentrate seit Einführung der überwachten Selbstbehandlung bei Hämophiliepatienten ab dem Jahr 1971, über Maßnahmen zur Minderung des Risikos von Hepatitis B- bzw. Non A/Non B-Infektionen durch Gerinnungsfaktorkonzentrate ab dem Jahr 1971, über Konsequenzen nach dem Antrag auf, und Zulassung eines hitzeinaktivierten Präparates durch die Fa. Behring im Jahr 1981, Vorlage des Erfahrungsberichts im März 1983 in Hinblick auf die Virussicherheit von nicht inaktivierten Faktor VIII-Präparaten und die Gründe für die Anordnung eines Erfahrungsberichts, dessen Beurteilung und Maßnahmen hinsichtlich anderer Gerinnungsfaktorkonzentrate, über Folgerungen für die Risikominderung anderer hitzelabiler Viren, insbesondere in Hinblick auf HIV, über die Erörterung der Erkenntnisse aus dem Erfahrungsbericht beim 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahren und entsprechende Ergebnisse, über Konsequenzen im Hinblick auf die Wichtigkeit präventiver Maßnahmen durch virusinaktivierte Faktor VIII-Konzentrate zur Bekämpfung der Übertragung von Hepatitis B bzw. Non A/Non B anläßlich des „1. Rundtischgesprächs" im Juni 1983 zum Thema „AIDS/Opportunistische Infektionen bei Hämophilen", auch im o. g. Stufenplanverfahren
49	Vorschlag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 22. 2. 1994 für einen Fragenkatalog, gerichtet an die ausländischen Sachverständigen, die an der Anhörung am 16. 2. 1994 nicht teilnehmen konnten
50	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 23. 2. 1994: Änderungen zum Antrag der Mitglieder der CDU/CSU und F.D.P. auf Ausschußdrucksache 48
51	Vorschlag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 23. 2. 1994: Fragenkatalog für die an der Teilnahme bei der Anhörung gehinderten Experten
52	Fragenkatalog des Sekretariats für die zur Anhörung am 16. 2. 1994 eingeladenen Experten zur schriftlichen Beantwortung betreffend der Behandlung, Blut- und Plasmagewinnung, Risikobewertung und Maßnahmen vor dem Hintergrund der AIDS-Gefahr bei der Herstellung, Maßnahmen der behandelnden Ärzte und sonstige, insbesondere staatliche Maßnahmen
53	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 22. 2. 1994: Feststellungen des Untersuchungsausschusses, daß die Fa. Biotest vor dem Inverkehrbringen der Charge 1601089 von ihren amerikanischen Lieferanten im Look-Back-Verfahren über die nachträgliche Serokonversion von mindestens 4 Spendern, deren Spenden in der Charge verarbeitet worden sind, informiert worden ist, und die aufgrund der Look-Back-Meldungen bestandene Möglichkeit, die Charge zu überprüfen und/oder nicht in Verkehr zu bringen, unterlassen hat
54	Gemeinsamer Antrag der Mitglieder der Fraktionen der CDU/CSU, F.D.P. und SPD im 3. Untersuchungsausschuß vom 22. 3. 1994: Zeugenvernehmung zu den vom BGA in der Zeit zwischen 1980 und 1985 ergriffenen Maßnahmen zum Schutz der Patienten vor Schäden durch Virusverunreinigungen von Gerinnungsfaktorkonzentraten, zu Anhörung und Maßnahmen im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens, zum Einfluß des hohen Verbrauchs an Gerinnungspräparaten in Deutschland, zur Verantwortung der Hersteller nicht inaktivierter Gerinnungskonzentrate nach Inverkehrbringen der ersten inaktivierten Konzentrate spätestens ab 11/1983, zur Anordnung des HBc-Antikörpertests als Surrogattest, zum Einfluß der Widersprüche gegen die Bescheide i. R. d. 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens durch DRK-Landesverbände und andere pharmazeutische Hersteller sowie der Dienstaufsichtsbeschwerde des DRK gegen den Präsidenten des BGA auf Maßnahmen im Rahmen des Stufenplanverfahrens, zu den Gründen, einen Importverzicht bzw. eine Importreduzierung nicht in Erwägung zu ziehen, zur Ablehnung der Chargenprüfung durch das BMJFG und zu den Gründen, weshalb spätestens Ende 1983 keine risikomindernden Maßnahmen für Blut und Blutprodukte außer Faktor VIII eingeleitet wurden, und das BGA im Merkblatt „Klinik und Therapie von Hämophilie A und B" keine Änderung der eingeschlagenen Therapie bei Hämophilen empfahl von: Prof. Dr. Karl Überla (ehemaliger Präsident des BGA), Dr. Wilhelm Weise (vormaliger Direktor des Robert-Koch-Instituts des BGA), Prof. Meinrad Koch (AIDS-Zentrum am BGA), Frau

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	Prof. Johanna L'age-Stehr (Robert-Koch-Institut am BGA), Dr. Ries (Universitätsklinik Bonn), Prof. Dr. Klaus Schimpf (Leiter des Hämophiliezentrums, Heidelberg), Frau Prof. Dr. Eilke B. Helm (Universität Frankfurt), Prof. Egli (ehemaliger Leiter des Hämophiliezentrums der Universitätsklinik Bonn), Dr. J. Eibl (Immuno GmbH), Prof. Thomsen (Virologe, Universität Göttingen), Dr. Fürst (DRK — Baden-Baden), Herr Meyer-Lüerßen (BPI), Dr. Bernd-Justus Greif (DRK-Blutspende-Institut Breitscheid, NRW), Dr. Fischer (Behringwerke), Prinz zu Sayn Wittgenstein (Präsident des DRK), Dr. Göing (MR i. R., BMG), Prof. Steinbach (MD a. D., BMG)
55	Gemeinsamer Antrag der Mitglieder der Fraktionen der CDU/CSU, F.D.P. und SPD im Untersuchungsausschuß vom 22. 3. 1994: Zeugenvernehmung zu Erkenntnissen und Bewertungen von Übertragungen von Virusinfektionen durch Non-Faktor-8-Präparate vor und während des Stufenplanverfahrens vom 14. 11. 1983, zu Hinweisen auf Infektionen (HIV, Hepatitis) bei Non-Faktor-8-Präparaten bei Unternehmen, Anwendern und Behörden seit 1983, über Meldung, Analyse und Bewertung der Infektionsfälle durch PPSB bei Nicht-Blutern, zu Maßnahmen zum Patientenschutz und zur Arzneimittelsicherheit bei dem sich abzeichnenden Infektionsrisiko von Unternehmen, Anwendern und Gesundheitsbehörden (Information der Risikopersonen, Alternativen in der Therapie, Virusinaktivierungsverfahren, Dokumentationspflicht, Chargenrückverfolgung), über Zeiträume zwischen Risikoerkennung und risikomindernder Maßnahmen, über Anordnungen des Ruhens oder des Widerrufs von Zulassungen im Bereich der Non-Faktor-8-Präparate bzw. des Rückrufs von bestimmten Chargen sowie über die Behandlung von Informationen oder Meldungen über Virusinfektionen durch Non-Faktor-8-Präparate, insbesondere im Zeitraum von Oktober 1986 bis August 1987 von (ehemaligen) Bediensteten des BMG, des BGA oder der Institute: Herr Göing (BMFJG), Herr Dr. Grase (G V), Prof. Hildebrandt, Prof. Meinrad Koch, Prof. Gottfried Kreutz, Prof. Dr. Johanna L'age-Stehr, Prof. Dr. Manfred Steinbach, Prof. Karl Überla, Dr. Wilhelm Weise, Dr. Jürgen Beckmann, Dr. Thiele; aus dem Bereich der Unternehmen, die Blut oder Plasma gewinnen oder verarbeiten: Dr. Faust (Behring-Werke), Dr. Ute Quast (Behring-Werke), Dr. Schuster (Immuno); Wissenschaftler, Ärzte (insbesondere Anwender): Prof. E. Helm (Frankfurt), Prof. Wolfgang Schramm (München), Dr. Staszewski (Frankfurt); sonstige Zeugen: Dr. Alt (Krankenhausapotheke Mutlangen), Dr. Redenbacher (Mutlangen), Herbert Stelz
56	Besprechungsgrundlage der Mitglieder der SPD Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 22. 3. 1994 für die Sitzung vom 23. 3. 1994: Zeugenvernehmung zu Analysen und Schlußfolgerungen zum Patientenschutz angesichts erster epidemiologischer Daten des CDC (USA) sowie anderer Länder (Europa) bezüglich erster Fälle einer erworbenen Immunschwäche sowie AIDS-Erkrankungs- oder -Verdachtsfälle bei Empfängern von Gerinnungsfaktoren und anderen Blutzubereitungen (Zeitraum 1981—84), zu Maßnahmen zum Erkenntnisgewinn und zur Nachverfolgung erster Patienten mit einer erworbenen Immunschwäche bei Hämophilen oder Empfängern von Blutprodukten, zu aus diesen Erkenntnissen gezogenen Analysen, Risikobewertungen und Schlußfolgerungen angesichts erster Meldungen und Hinweise einer erworbenen Immunschwäche, AIDS- Erkrankung bzw. Verdachtes bei Hämophiliepatienten oder Empfängern von Blutzubereitungen in Deutschland durch Unternehmer, Anwender und Behörden, zum Informationssystem/-austausch zur zahlenmäßigen und klinischen Erfassung erster AIDS-Erkrankungs- oder Verdachtsfälle, über die Unterdrückung bzw. Mißdeutung von Informationen und deren Nutzen bzw. Schaden für Institutionen sowie über die Abgleichung und Bewertung von aus dem Ausland mit den in Deutschland gewonnenen Erkenntnissen und der nationalen Bemühungen um Erkenntnisse und Risikoeinschätzungen im internationalen Vergleich durch Vernehmung von: (ehemaligen) Bediensteten des BMG, des BGA oder der Institute: Prof. Meinrad Koch, Prof. Johanna L'age-Stehr, Prof. Wilhelm Weise; aus dem Bereich der Unternehmen, die Blut oder Plasma gewinnen oder herstellen: Dr. Johann Eibl (Immuno), Dr. Lehmann (Behring), Dr. Meyer-Lüerßen (BPI), Dr. Quast (Behring); Wissenschaftler, Ärzte (Anwender): Prof. Hans Egli (Behandlungszentrum Bonn), Prof. E. Helm (Uni-Klinik Frankfurt), Prof. Eckard Lechler (Köln), Dr. Ch. Lipinski, Prof. Pohle (Berlin), Dr. Ries (Neurologie Uniklinik Bonn), Prof. W. Schramm (München), Dr. B. Eichmann (Krankenhaus Hamburg St. Georg)
57	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 21. 3. 1994: Beiziehung der Ermittlungsakte der Staatsanwaltschaft Frankfurt in Sachen TACEDA gg. Forum Management GmbH bzw. RA Sträter betr. Nebentätigkeiten von Bediensteten des BGA und des BMG
58	Gemeinsamer Antrag der Mitglieder der Fraktionen der CDU/CSU, der F.D.P. und der SPD im 3. Untersuchungsausschuß vom 24. 3. 1994: Zeugenvernehmung zu den Maßnahmen des BGA in der Zeit von 1980 bis 1985 zum Schutz von Patienten vor Schäden durch Virusverun-

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	reinigungen von Gerinnungsfaktorpräparaten, zur Frage, ob die Maßnahmen des BGA zur Virussicherheit von Blut/Blutprodukten im Lichte des jeweiligen Erkenntnisstandes ausreichten, über Analysen angesichts erster epidemiologischer Daten des CDC (USA), anderer europäischer Länder sowie der Bundesrepublik Deutschland zu ersten AIDS-Erkrankungs/-Verdachtsfällen bei Empfängern von Gerinnungspräparaten und anderen Blutzubereitungen von Unternehmern, Anwendern und Gesundheitsbehörden, über Einleitung und Durchführung von Maßnahmen zum Erkenntnisgewinn und zur Risikobewertung von ersten AIDS-Erkrankungen/-Verdachtsfällen (Informations- und Meldesystem, internationaler Zahlen- und Datenvergleich) unter den o. g. Patientengruppen, über die Analyse von Informationen und Erkenntnissen über AIDS-Erkrankungen/-Verdachtsfälle bei den o. g. Patientengruppen und deren Auswirkung auf die Einleitung risikomindernder Maßnahmen hinsichtlich der HIV-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte, über die Berücksichtigung des neuesten Standes der Wissenschaft bezüglich der Infektionsgefährdung (Hepatitis, HIV) von Hämophilen durch nicht virusinaktivierte Gerinnungsfaktorkonzentrate, zur fehlenden Anordnung der Hitzeinaktivierung im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens, über den Einfluß des in Deutschland üblichen hohen Verbrauchs an Gerinnungspräparaten auf Maßnahmen des BGA im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens, über die Wahrnehmung der Verantwortung nach dem AMG der Hersteller nicht inaktivierter Gerinnungsfaktorkonzentrate, insbesondere Faktor VIII, nach dem In-Verkehr-Bringen der ersten inaktivierten Konzentrate spätestens ab 11/1983, über die unverzügliche Anordnung des HBc-Antikörpertests als Surrogattest zur Erkennung von Risikogruppen für Hepatitis Non A/Non B-Infektionen/AIDS bei Blut- und Plasmaspendern nach dem wissenschaftlichen Stand nach der Stufenplananhörung November 1983, zum Einfluß der Widersprüche gegen die Bescheide i. R. d. Stufenplanverfahrens durch DRK-Landesverbände und andere pharmazeutische Hersteller sowie der Dienstaufsichtsbeschwerde des DRK gegen den Präsidenten des BGA im Juni 1984 sowie sonstiger Einflußnahmen auf Maßnahmen im Stufenplanverfahren, über die Gründe, einen Importverzicht oder eine Importreduzierung nicht in Erwägung zu ziehen, über die Gründe für die Ablehnung der vom BGA vorgeschlagenen Chargenprüfung durch das BMJFG, über die Gründe, daß spätestens Ende 1983 keine risikomindernden Maßnahmen für andere Blut und Blutprodukte außer Faktor VIII eingeleitet wurden, und über die Gründe, warum trotz der vorliegenden epidemiologischen Daten zu AIDS keine Änderung der eingeschlagenen Therapie empfohlen wurde, von: Prof. Dr. Karl Überla (ehemaliger Präsident des Bundesgesundheitsamts BGA); Dr. Wilhelm Weise (vormaliger Direktor des Robert-Koch-Instituts am BGA); Prof. Meinrad Koch (AIDS-Zentrum am BGA); Frau Prof. Johanna L'age-Stehr (Robert-Koch-Institut am BGA); Dr. Ries (Universitätsklinik Bonn); Prof. Dr. Klaus Schimpf (Leiter des Hämophiliezentrums, Heidelberg); Frau Prof. Eilke B. Helm (Universität Frankfurt); Prof. Egli (ehemaliger Leiter des Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Bonn); Dr. J. Eibl (Immuno GmbH); Prof. Thomsen (Virologe, Universität Göttingen); Dr. Fürst (Deutsches Rotes Kreuz (DRK) Baden-Baden); Herr Meyer-Lüerßen (BPI); Dr. Bernd-Justus Greif (DRK-Blutspendeinstitut Breitscheid, NRW); Dr. Fischer (Behringwerke); Prinz zu Sayn Wittgenstein (Präsident des DRK); Dr. Göing (MR i. R. BMG); Prof. Steinbach (MD a. D. BMG); Dr. Grase (G V, BGA); Dr. Wolff (G II 6, BGA); Prof. Pohle; Prof. Eckart Lechler; Dr. Lipinski; Dr. Eichmann, KHS- St. Georg, HH; Prof. W. Schramm
59	Rechtsgutachten für den 3. Untersuchungsausschuß des Deutschen Bundestages von Prof. Dr. Dieter Hart, Universität Bremen, Fachbereich Rechtswissenschaft: Die Sicherheit von Blutarzneimitteln — Arzneimittelrecht, Haftungsrecht, Organisationsrecht, März 1994
60	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 13. 4. 1994: Vorlage einer namentlichen Auflistung durch das BMG zur Ergänzung der Berichte vom 20. 1. 1994 und vom 22. 3. 1994, aus der sich ergibt, welche derzeitigen und ehemaligen Bediensteten des BMG, des BGA und des Paul-Ehrlich-Instituts bei welchen Institutionen welche Nebentätigkeiten im einzelnen ausgeübt haben, welche Amtsaufgaben die jeweiligen Bediensteten seit dem 1. 10. 1980 ausgeübt haben und Angabe der Höhe für den durch die Nebentätigkeiten erlangten Betrag (der Beträge), wenn das Geld oder die geldwerten Leistungen insgesamt 5000 DM pro Jahr übersteigt, und Mitteilung, wenn dem BMG hierüber keine Informationen vorliegen
61	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 18. 4. 1994: Beiziehung der Personalakte des Leiters des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Dr. Kurth; Befragung des Bundesministers für Gesundheit zu Nebentätigkeiten des Leiters des Paul-Ehrlich-Instituts für die pharmazeutische Industrie und weiteren Nebentätigkeiten von anderen Mitarbeitern des Ministeriums, des BGA und/oder der zugehörigen Institute mit ebenfalls erheblichem Gesamtumfang, zu seiner Äußerung bei der Personalversammlung des BGA im ICC

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	(Berlin) sowie zu eigenem Handlungsbedarf, um Interessenkollisionen zu unterbinden; Beiziehung der neuen Hausordnung des Bundesgesundheitsamts und Darlegung der Gründe für die darin enthaltenen Änderungen
61 neu	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 20. 4. 1994: Erweiterung des Antrags auf Ausschußdrucksache 61 um detaillierte Fragen im Rahmen der Befragung des Bundesministers für Gesundheit über gutachterliche Tätigkeiten des Leiters des Paul-Ehrlich-Instituts zur „Inaktivierung von Blutpräparaten", zur Patentanmeldung PEI/ Prof. Kurth, zur Validierung des Verfahrens Biotest „Beta-Propriolakton" und zur Firmenberatung
62	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 19. 4. 1994: Einholung einer schriftlichen Auskunft bei Prof. Dr. Wolfgang Schramm zur Therapie der Hämophilen in der Bundesrepublik Deutschland (alte Bundesländer einschließlich Berlin-West) von 1980 bis März 1994 über die Zahl der Patienten geordnet nach Hämophilie A und B, Zahl der anti-HIV-positiven Patienten, retrospektive Erkenntnisse über Serokonversions-Zeitpunkte hämophiler Patienten, Todesursachen und AIDS-Erkrankungen, Anzahl und Zeitpunkte von Serokonversionen bei Sexualpartnern von HIV-infizierten Hämophilen und Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung hämophiler Patienten in den Jahren 1974, 1984 und 1993
63	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 19. 4. 1994: Einholung einer schriftlichen Auskunft bei den ärztlichen Leitern von 61 Hämophiliebehandlungseinrichtungen in den alten Bundesländern über die Zahl ihrer behandelten Patienten von 1980 bis 1993, aufgegliedert nach Hämophilie A und B in bestimmten Jahren, Zahl der anti-HIV-positiven Patienten von 1980 bis 1993, Zahl der Hemmkörper-Patienten in bestimmten Jahren, Zahl der Patienten mit vorbeugender Dauersubstitution, Zeitpunkt der Umstellung auf diese Behandlungsmethode, Zahl der jährlich mit den Krankenkassen abgerechneten Faktor-"Einheiten" für bestimmte Jahre, Beginn der Chargen-Dokumentation, Aufklärung der Patienten im persönlich-ärztlichen Beratungsgespräch über das therapiebedingte AIDS-Risiko und hierüber gefertigte Dokumentationen, Modifizierung der Blutertherapie (Kryopräzipitate, Behandlung bei Bedarf) 1983/1984
64	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 19. 4. 1994: Beiziehung von Unterlagen über die Entscheidung des Ausschusses für Untersuchungs- und Heilmethoden vom Februar 1981 zur Behandlung der Hämophilie und einer Stellungnahme zum Verständnis der Entscheidung im Hinblick auf § 182 RVO und auf § 193 Nr. 2 RVO i. d. F. des RehaAnglG vom 7. August 1974 durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung
65	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 19. 4. 1994: Beiziehung des Statements über die Behandlung von Hämophilie A des Arbeitskreises „Hämophilie-Substitution" des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer mit Unterlagen über die Sitzung vom 11. 7., 3. 10. und 21. 11. 1983 durch die Bundesärztekammer
66	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 19. 4. 1994: Beiziehung aller Unterlagen aus dem Bereich der Außenhandelsstatistik — Spezialhandel über Einfuhr und Ausfuhr von Blutzubereitungen, gegliedert nach Warennummern sowie Bestimmungs-/Ursprungsländern und Arten für die Zeit von 1980 bis 1992 durch das Statistische Bundesamt
67	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 19. 4. 1994: Beiziehung des Schreibens von Prof. Dr. Egli an Staatssekretär Prof. Dr. Wolters, BMJFG, vom 17. 10. 1979 über die ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung der Bluterkrankheit — hier: Direktbelieferung von Bluterkranken mit Plasmahochkonzentraten durch das Behandlungszentrum sowie Auskunft über eventuell zu dieser Problematik mit Prof. Dr. Egli geführte Gespräche mit Darlegung, welche Gründe zur Entsprechung des Anliegens geführt haben unter Vorlage diesbezüglicher Akten durch das BMG
68	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 19. 4. 1994: Beiziehung von Aktennotizen, Vermerken, Ausarbeitungen des Justitiars usw. über Besprechungen des BPI mit den Hämophilenverbänden zur Frage der Entschädigung HIV-infizierter Bluter, des Schreibens des Hauptgeschäftsführers Prof. Dr. Vogel vom 16. 3. 1982 an das BMJFG, Dr. Schubert, betr. Blutzubereitungen, Vorwurf der Plasmabeschaffung aus der 3. Welt, der Resolution der Plasmapheresekommission vom 23. 11. 1982 zum Thema „Plasma aus Ländern der III. Welt" sowie des Schreibens des Hauptgeschäftsführers Prof. Dr. Vogel vom 4. 5. 1987 an den Geschäftsführer des AOK-Bundesverbandes zu dessen Schreiben vom April 1987 über Ausführungen in den „GKV-Arznei-Informationen", Nr. 4, April 1987 durch den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
69	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 21. 4. 1994: Auskunftersuchen über die Zahlen der im Rahmen der Berufsordnung gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen in bezug auf Hepatitis- (HBV, HNANB, HCV) und HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte in den Jahren 1978 bis 1992 sowie über Aus- und Bewertung dieser Meldungen durch die AKdÄ durch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
70	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 22. 4. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft und Beiziehung von Unterlagen über den Herstellungszeitpunkt bestimmter Chargen des Gerinnungspräparates „Gerinnungsaktives Frischplasma", über Angabe der Blutspender, über den Zeitpunkt der letztmaligen HIV-negativen und der erstmaligen HIV-positiven Testung der Spender unter Vorlage der Laborprotokolle in anonymisierter Form, über Zeitpunkt und Art der Kenntniserlangung der Spender als AIDS-Risikospender, den Zeitpunkt des Ausschlusses von weiteren Spenden, über die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe, über Vorkehrungen und Spenderinformation, um Risikospender von der Blutspende abzuhalten, über Anzahl und Zeitpunkt von weiteren Spenden dieser Spender vor und nach Testung bzw. Kenntniserlangung durch anamnestische und diagnostische Maßnahmen, über die Konservennummern der damit hergestellten Präparate, Einrichtungen, an die und zu welchem Zeitpunkt die o. g. Präparate geliefert wurden, über die Unterrichtung der Käufer über die Serokonversion bzw. den Risikoverdacht und den Spender-Infektionszeitpunkt, über HIV-Infektionen von Patienten durch Transfusion der DRK-Präparate, Bestehen einer Arzneimittelversicherung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens der Präparate, über Inanspruchnahme der Versicherung des DRK-Blutspendedienstes durch HIV-Infizierte durch den Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe
71	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 21. 4. 1994: Amtshilfeersuchen an die Regierungschefs der alten Bundesländer einschließlich Berlin-West, die Leitungen der Krankenhäuser der Länder um schriftliche Auskunft und Vorlage von Unterlagen zu ersuchen über den Zeitpunkt, ab dem in den Krankenhäusern des Landes ausschließlich hepatitissichere Blutzubereitungen eingesetzt wurden, ab dem die Krankenhäuser bei planbaren Operationen zur Eigenblutspende raten, ab dem die Chargen-Nummern der verwendeten Blutzubereitungen dokumentiert werden, ob die Patienten vor Eingriffen mit möglichem Einsatz von Blutzubereitungen über Hepatitis- bzw. HIV-Infektionsrisiken aufgeklärt worden sind und dies dokumentiert wurde, sowie die Anzahl der festgestellten, angezeigten bzw. schadensregulierten Fälle von durch Blutzubereitungen verursachten Virusinfektionen seit dem 1. 10. 1980
72	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 25. 4. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft über die wesentlichen Umstände, die aus der jeweiligen Sicht für die Beteiligten ausschlaggebend waren für die Vereinbarung der Abfindungsvergleiche durch den HUK-Verband e. V. und die Hämophilen-Verbände (Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten, Deutsche Hämophilieberatung — Beratung von Blutungskrankheiten und Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.)
73	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 21. 4. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft an 44 pharmazeutische Hersteller (auch Parallelimporteure) über die Plasmapheresestationen in den USA, von denen Plasma für 1980 bis 1985 in der Bundesrepublik Deutschland verbrachte bzw. im Inland hergestellte Blutzubereitungen bezogen wurde und gegebenenfalls Mitteilung von Bezugsquellen aus anderen Ländern, über Methoden und Verfahren zum Ausschluß von Risikospendern in den betreffenden US-Plasmastationen und inländischen Stationen 1980 bis 1985, über die Anzahl der „look-back"-Meldungen von Plasmastationen in den USA 1982 bis 1985 und Unterrichtung von Einrichtungen/Behörden in der Bundesrepublik Deutschland, über die Beurteilung des Hepatitis-AIDS-Risikos durch Blutzubereitungen im Herkunftsland der Blutplasmen (USA) durch die Forschungsabteilungen inländischer und ausländischer Tochterunternehmen und deren an die Unternehmensleitung unterbreiteten Anregungen/Empfehlungen bezüglich Produktsicherheit und Risikoinformation, über veranlaßte Rückrufe 1980 bis 1985, über noch vorhandene Rückstellungen aus dem Pool von Chargen der 1980 bis 1985 in den inländischen Verkehr gebrachten Faktorkonzentrate, über Kenntnisse betreffend Anzahl der durch seine Blutprodukte verursachten Hepatitis- bzw. HIV-Verdachtsfälle in der Bundesrepublik Deutschland mit gesicherter bzw. ungeklärter Kausalität 1980 bis 1985, die hauptsächlichen Gründe ungeklärter Kausalität, Anzahl der von 1980 bis 1993 der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigten Verdachtsfälle von Virusinfektionen (HBV, HCV, HIV), Anzahl der 1980 bis 1993 gerichtlich oder außergerichtlich schadensregulierten Fälle, über Bescheinigungen für die Plasmapheresestationen gem. § 72 Abs. 2 Nr. 2 AMG 1976 sowie Beiziehung von anonymisierten Listen der Spender und Angaben über Immunstatus/Krankheiten der Einzel-

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	spender, die 1981/1982/1983 in den USA Blut/Plasma gespendet haben, das in Chargen eingegangen ist, die in der Bundesrepublik in den Verkehr gebracht worden sind, und der jeweiligen Packungsbeilagen und Kennzeichnungen der 1980 bis 1985 in der Bundesrepublik Deutschland in Verkehr gebrachten Blutzubereitungen einschließlich der Chargenbezeichnung
74	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 21. 4. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft von DRK sowie den staatlichen und kommunalen Blutspendediensten über Methoden und Verfahren zum Ausschluß von Risikospendern 1980 bis 1985, über die Anzahl der HIV-/HBV-, HCV-positiv getesteten bzw. als Risikospender erkannten Einzelspender und Unterrichtung von Einrichtungen/Behörden über den Kontaminationsverdacht, über die 1982 bis 1986 veranlaßten Rückrufe, über Anzahl der Verdachtsfälle der Übertragung des Hepatitis- (HBV, HNANB, HCV) oder des HI-Virus durch Blut bzw. Blutplasma des betreffenden Dienstes, über Anzahl der Schadensregulierungen 1980 bis 1993 sowie Beiziehung von in den Jahren 1980 bis 1985 verwendeten Spender-Merkblättern und von (anonymisierten) Listen der Spender und Angaben über Immunstatus/Krankheiten der Einzelspender, die 1982 bis 1985 Blut und/oder Plasma gespendet haben, das in der Bundesrepublik Deutschland in den Verkehr gebracht worden ist
75	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 25. 4. 1994: Ladung des Zeugen Dr. Brackmann, Hämophiliezentrum Bonn, zu Beweisbeschluß 12—23
76	Entschließungsantrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 27. 4. 1994: Möglichst kurzfristige Anfertigung der Vernehmungsniederschrift von Dr. Welz vom 22. 4. 1994
77	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 28. 4. 1994: Einholung von Kurzgutachten und Anhörung der Sachverständigen Dr. Donald Francis (Kalifornien), Dr. Francoise Barré-Sinoussi (Paris), Prof. Dr. Abraham Karpas (Cambridge), Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann (Leverkusen) über den Zeitpunkt, ab dem und aufgrund welcher fachlicher Erkenntnisse Verdacht substantiiert begründet war, daß AIDS eine Infektionskrankheit war, der vermutete Erreger durch Blut und Blutprodukte übertragbar und die primäre Ursache ein Virus war, über den Zeitpunkt, ab dem sich die Virus-Hypothese für Wissenschaftler vom Fach zu hoher/fast sicherer Wahrscheinlichkeit verdichtet hatte, ab dem die Erkenntnisse über Natur, Eigenschaften und Wirkungsweise des Virus so fortgeschritten waren, daß der Erreger als T-Zell-zytopathisches Retrovirus mit langer Latenzzeit identifiziert war und spezielle virusinaktivierte Verfahren für sehr wahrscheinlich effektiv auch in Bezug auf HIV zu halten waren, über den Zeitpunkt, ab dem der Nachweis von HIV-Antikörpern labormäßig darstellbar war und wie lange es gebraucht hätte — energische Anstrengungen und erforderliche Mittel vorausgesetzt — ein hinreichend zuverlässiges Verfahren für die Testroutine verfügbar zu machen, ob es noch Ende 1984 ernsthafte fachwissenschaftliche Anhaltspunkte dafür gab, den Antikörper-Nachweis bei Personen ohne Krankheitserscheinungen als Beleg einer erworbenen Immunität zu deuten, oder ob es sehr viel wahrscheinlicher war, diese Personen als Virusträger anzusehen, sowie über den Zeitpunkt, seit dem es aufgrund der außerordentlichen genetischen Variabilität des Virus möglich ist, mittels Bestimmung seiner Gensequenzen gegebenenfalls festzustellen, daß eine/mehrere Person(en) von einer bestimmten Infektionsquelle infiziert worden ist/sind
78	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 6. 5. 1994: Einholung eines Sachverständigengutachtens von Prof. Dr. med. H. Trobisch (Moers) über Stand und Entwicklung der Virus-Inaktivierungstechniken von Blutpräparaten — insbesondere zum Verfahren Faktor VIII „Pasteurisierung Behring HS" — in den Jahren 1980 bis 1984, zur beobachteten Virusabreicherung HB, HNANB, dem Plasma-Mehrbedarf, möglichen/beobachteten Nebenwirkungen (insbes. zur evtl. gesteigerten Gefahr der Hemmkörperbildung) unter Einbeziehung veröffentlichter Darstellungen der Fachliteratur 80/84 und sonstiger Erfahrungen der klinischen Praxis
79	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 6. 5. 1994: Zeugenvernehmung von Egmont R. Koch (Bremen) und Attorney at Law Charles R. Kozak (USA) zum Ablauf der Diskussion und Entscheidungen zur AIDS-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte in den USA sowie zur Authentizität dem 3. Untersuchungsausschuß vorliegender Schriftstücke, Protokolle US-amerikanischer Ärzte, Sachverständiger, Behörden, Hersteller, Blutspendeorganisationen usw. sowie Einholung von Auskünften gemäß „Freedom of Information Act" bei Behörden/Stellen in den USA vorbehaltlich einer noch zu erstellenden Liste
80/ 80neu	Vermerk des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses über die abschließende

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	Termingestaltung des 3. Untersuchungsausschusses für die Sitzung am 19. 5. 1994
81	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 18. 5. 1994: Zeugenvernehmung von Rechtsanwalt Sträter zum Untersuchungsauftrag, schwerpunktmäßig, ob das BGA im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens alle gebotenen Maßnahmen zeitgerecht ergriffen hat, um Empfänger von Faktor VIII-Präparaten vor Schäden durch Virusverunreinigungen zu schützen
82	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 18. 5. 1994: Beiziehung der Originalkrankenakte eines 1983 verstorbenen Patienten einschließlich aller Röntgenbefunde, Röntgenbilder, Konsiliarbefunde und aller diesen Patienten betreffenden internen und externen Korrespondenzen
83	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 18. 5. 1994: Zeugenvernehmung von Dr. Gertrud Skrandies (Hamburg), Prof. Dr. Kurt Hausmann (Hamburg), Dr. Randolf Reusse (Hamburg), Dr. Kuse (Ärztlicher Leiter der Hämatologischen Abteilung in St. Georg) zum Untersuchungsauftrag, schwerpunktmäßig, ob Informationen oder Erkenntnisse über AIDS-Erkrankungen/-Verdachtsfälle unter Hämophiliepatienten nicht oder nicht zutreffend analysiert sowie gemeldet worden sind und welche Auswirkungen dies auf die Einleitung risikomindernder Maßnahmen hinsichtlich der HIV-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte, insbesondere im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens, hatte
84	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 17. 5. 1994: Zeugenvernehmung von Rechtsanwalt Karl Hermann Schulte-Hillen, Herbert Esdar (ehemaliger Vorsitzender der DHG), dem für die Verhandlungen über die getroffenen Abfindungsvergleiche zuständigen Vertreter der Münchner Rückversicherung und dem für die Verhandlungen über die getroffenen Abfindungsvergleiche zuständigen Vertreter des BPI zum Untersuchungsauftrag, insbesondere zur haftungsrechtlichen Situation der infizierten Personen und ihrer Angehörigen sowie zu den Umständen der 1987 und 1988 vereinbarten Abfindungsvergleiche
85	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 20. 5. 1994: Zeugenvernehmung von Dr. Axel Thiele und Frau Roder zum Untersuchungsauftrag, schwerpunktmäßig zur Aufklärung der im Beweisbeschluß 12—22 genannten Fragen
86	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 20. 5. 1994: Beiziehung der dem BGA von der Fa. Immuno übermittelten Liste der 712 aus Regulierungsverfahren bekannt gewordenen HIV-Infektionen samt dazugehörigen Schriftwechsels einschließlich der internen Aktenvermerke und Notizen zwischen dem BMG, dem BGA und der Firma bis einschließlich Februar 1994 durch das BMG
87	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 20. 5. 1994: Aufforderung an das BMG und das BGA, zu ermitteln, ob und gegebenenfalls welche Dienstreisen von namentlich aufgeführten (ehemaligen) Mitarbeitern des BMG, BGA und des Paul-Ehrlich-Instituts in der Zeit ab 1980 von dritter Seite (mit)finanziert wurden und/oder mit der Finanzierung von Urlaubsreisen verbunden waren, und die Ermittlungsergebnisse mitzuteilen
88	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 18. 5. 1994: Zeugenvernehmung von Antje Huber, Anke Fuchs, Dr. Heiner Geißler, Prof. Dr. Rita Süßmuth, Prof. Dr. U. Lehr, Gerda Hasselfeldt und Horst Seehofer zum Untersuchungsauftrag
89	Entwurf des Sekretariats vom 20. 5. 1994 für einen Antrag auf: Beiziehung der vollständigen Original-Krankenakte eines 1983 verstorbenen Patienten, einschließlich des Röntgenbefundes und Röntgenbildes der Abdomenübersichtsaufnahme und des gastroenterologischen Konsiliarbefundes/-berichts, aller diesen Patienten betreffenden internen und externen Korrespondenzen und Mitteilung, ob und gegebenenfalls wann seit 1982 aus welchem Anlaß und an wen die Krankenakten bzw. Teile davon im Original oder in Kopie außerhalb des Krankenhauses gegeben wurden, durch das Krankenhaus St. Georg in Hamburg (vgl. Ausschußdrucksache 82)
90	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 20. 5. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft über das Vorhandensein bioptischen Materials des 1983 verstorbenen Patienten über die Untersuchung des Materials auf HIV bzw. HIV-spezifische Veränderungen an den Pathologen des Krankenhauses St. Georg in Hamburg, Prof. Dr. Racz
91	Entwurf des Sekretariats vom 19. 5. 1994 für einen Antrag auf: Ersuchen um schriftliche Auskunft über die im Jahr 1983 in der Bundesrepublik Deutschland verbrauchten PPSB-Einheiten („Internationale Einheiten") an das Institut für Medizinische Statistik

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
92	Entwurf des Sekretariats vom 19. 5. 1994 für einen Antrag auf: Zeugenvernehmung des Attorney at Law Charles R. Kozak (USA) zum Ablauf der Diskussion wie auch zu gerichtlichen Verfahren und Entscheidungen zur AIDS-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte in den Vereinigten Staaten von Amerika und zwecks Übergabe von 181 Dokumenten, Bestätigung deren Authentizität (vgl. Ausschußdrucksache 79)
93	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 24. 5. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft durch Frau Roder (BGA) über die Erstellung einer Antwort der Bundesregierung auf eine Kleine Anfrage der SPD (12/2323), mit der Dr. Stockhausen betraut war, über Änderungen eines bereits geschriebenen Entwurfs und deren Inhalt, über Anhaltspunkte, daß Dr. Stockhausen unter Druck stand, seinen ursprünglichen Entwurf zu ändern, über Äußerungen gegenüber Frau Roder, daß die von ihm entworfene Antwort brisante Einzelheiten enthielt und gegebenenfalls welche, über Andeutungen, welche Personen im BGA oder außerhalb dadurch belastet würden und gegebenenfalls welche, über die Person, die mit der Fortführung der Arbeit von Dr. Stockhausen betraut wurde, über die weitere Beteiligung von Frau Roder an der Fertigstellung der Antwort nach Dr. Stockhausens Tod, über die Person, an die der bis zu Dr. Stockhausens Tod bereits fertiggestellte Entwurf weitergegeben wurde, über die Existenz einer Fassung des von Dr. Stockhausen erstellten Entwurfs sowie über Kenntnisse, welche Teile der Antwort bis zur endgültigen Fassung von wem noch verändert wurden
94	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 24. 5. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft durch Dr. Axel Thiele über die Fortführung der Erstellung der Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der SPD-Fraktion (BT-Drs. 12/2323) nach dem Tod von Dr. Stockhausen, über die Person des Auftraggebers und desjenigen, der die Aufgabe von Dr. Stockhausen zu Ende geführt hat, über die bereits fertiggestellten Antworten und gegebenenfalls deren spätere Änderungen, über die zugrundeliegenden Unterlagen und Anweisungen, über Hilfestellung bei der Erstellung der Endfassung von Kollegen, Untergebenen und Vorgesetzten, über Weisungen, bestimmte Änderungen vorzunehmen oder bestimmte Angaben zu ergänzen oder wegzulassen, über Änderungen von dritter Seite in der endgültigen Fassung durch andere Angehörige des BGA oder des BMG, zur Existenz von Entwürfen der Antwort, über die Mitnahme von Akten aus der Wohnung des Kollegen Dr. Stockhausen nach seinem Tod sowie über die Auswertung von Akten aus seinem Büro
95	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 24. 5. 1994: Beiziehung der Akten des Landgerichts Bonn aus dem Verfahren gegen den am Bonner Behandlungszentrum ehemaligen angestellten Arzt, Dr. Etzel
96	Antrag der Mitglieder der CDU/CSU- und F.D.P.-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 20. 5. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft durch den BMG über die gerichtlichen Verfahren, in denen Staatshaftungsansprüche wegen der Verunreinigung von Blutprodukten gegen die Bundesrepublik Deutschland geltend gemacht werden und Vorlage der entsprechenden Prozeßakten
97	Gemeinsamer Antrag der Mitglieder der Fraktionen der CDU/CSU, F.D.P. und SPD vom 24. 5. 1994: Aufforderung an namentlich genannte ehemalige oder derzeitige Mitarbeiter des BMG, BGA und PEI mitzuteilen, welche der detailliert aufgelisteten Nebentätigkeiten sie im Einzelnen während ihrer Amtszeit seit dem 1. 10. 1980 ausgeübt sowie welche Amtsaufgaben sie seit dem 1. 10. 1980 wahrgenommen haben und Angabe der jeweiligen Höhe des Betrages (der Beträge) in jedem Einzelfall, soweit sie für Nebentätigkeiten Geld oder geldwerte Leistungen von insgesamt über 5000,- DM pro Jahr erhalten haben, sowie anzugeben, ob und gegebenenfalls welche ihrer Dienstreisen in der Zeit ab 1980 von Firmen/Verbänden oder sonstigen nicht dienstlichen Stellen (mit-) finanziert wurden, und ob damit auch eine Finanzierung von Urlaubsreisen verbunden war, und gegebenenfalls, ob von einer Firma oder einem Verband unabhängig von einer Dienstreise eine Reise (mit-) finanziert wurde
98	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 24. 5. 1994: Einholung einer schriftlichen Auskunft von Prof. Dr. Gerhard Hunsmann (Deutsches Primatenzentrum, Abteilung für Virologie und Immunologie, Göttingen) über die früheste Möglichkeit, die/alle Blutspender in der Bundesrepublik Deutschland auf LAV/HTLV III zu testen, sowie über Erkenntnisse über Prävalenz und Korrelationen von LAV/HTLV III-Antikörpern bei verschiedenen Risikogruppen, insbesondere Hämophilen, und bei Blutspendern, ob die Möglichkeit der Testung aufgezeigt worden ist und über sie Korrespondenzen und Gespräche geführt worden sind
99	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 18. 5. 1994: Ersuchen um schriftliche Stellungnahme des

Drs.-Nr.	Art, Datum, Inhalt
	Journalisten Egmont R. Koch, ob die dem 3. Untersuchungsausschuß zur Verfügung gestellten Unterlagen mit den Dokumenten aus dem Hause Cutter übereinstimmen, die ihm der in der Reportage „Gesucht wird ... eine Blutspur" als Informant bezeichnete Mediziner übergeben hat
100	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 24. 5. 1994: Ersuchen um schriftliche Auskunft durch die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusiondienste e. V. über das Vorliegen von Erkenntnissen über die Rate HIV-positiver Blutspender und die Serokonversionszeitpunkte sowie über die Infektionswege seit 1. 10. 1980 bei ihr oder bei Prof. Dr. Claus Maurer und über die Anzahl der von Blutspendeeinrichtungen weitergeleiteten Meldungen an die zuständigen Behörden
101	Antrag des Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 25. 5. 1994: Ersuchen um Erstattung eines Rechtsgutachtens an das Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht über die Auslegung des amerikanischen Arzneimittelrechts betreffend die Voraussetzungen für den Widerruf der Zulassung eines Arzneimittels im Verhältnis zu den Anforderungen an die Darlegungs- und Nachweislast der Behörde im deutschen Recht (AMG)
102	Stellungnahme des BMG zum Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses vom 31. 1. 1994, übersandt mit Schreiben der Parlamentarischen Staatssekretärin beim Bundesminister für Gesundheit, Dr. Sabine Bergmann-Pohl, MdB, an den Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses vom 20. 5. 1994
103	Antrag der Mitglieder der SPD-Fraktion im 3. Untersuchungsausschuß vom 21. 6. 1994: Ersuchen an das Krankenhaus St. Georg, das Sternalpunktat des 1983 verstorbenen Patienten auf HIV testen zu lassen und das Ergebnis dem 3. Untersuchungsausschuß unverzüglich mitzuteilen

4.2.3 Verzeichnis der als Stellungnahme und zur Beweiserhebung beigezogenen Materialien (Mat A)

Mat A	BB=12–ADrs=A	Inhalt
12-1	A 8	Stellungnahme von AMP — Arbeitskreis mittelständischer Pharmaunternehmen e. V. vom 08. 12. 1993
12-2	A 9	Stellungnahme der Glaxo GmbH vom 07. 12. 1993
12-2 a	A 9	Nachtrag zur Stellungnahme der Glaxo GmbH vom 20. 12. 1993
12-3	12-7	Auskunft von Antje Huber o. D. über ihre Amtszeit als Bundesministerin für Gesundheit (Herbst 1976 bis Frühjahr 1982)
12-4	A 9	Zwischenbescheid der Landesregierung Sachsen-Anhalt vom 08. 12. 1993
12-4 a	A 9	Stellungnahme des Ministers für Arbeit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt vom 05. 01. 1994
12-5	12-7	Auskunft von Gerda Hasselfeldt vom 08. 12. 1994 über ihre Amtszeit als Bundesministerin für Gesundheit
12-6	A 9	Stellungnahme der Antitoxin Dr. Helmbold GmbH vom 07. 12. 1993
12-7	A 9	Stellungnahme der Dr. Molter GmbH vom 09. 12. 1993
12-8	A 9	Stellungnahme des Zentralinstitutes für Transfusionsmedizin Hamburg vom 09. 12. 1993
12-9	12-1	Zwischenbescheid des Justizministers des Landes Nordrhein-Westfalen vom 08. 12. 1993 betr. Aktenbeiziehung
12-9 a	12-1	Übersendungsschreiben des Justizministers des Landes Nordrhein-Westfalen vom 15. 12. 1993: Akten des Verfahrens der Staatsanwaltschaft Bonn gegen Prof. Dr. Manfred Steinbach (60 Js 970/87)

Mat A	BB=12–ADrs=A	Inhalt
12-10	12-4	Übersendungsschreiben der Behringwerke AG vom 13. 12. 1993: Unterlagen zur Korrespondenz mit dem BGA zum Thema PPSB, zur Korrespondenz mit der Klinik Mutlangen und zum Stufenplanverfahren
12-11	12-5	Übersendungsschreiben der Biotest Pharma GmbH vom 14. 12. 1993: Unterlagen zur Korrespondenz mit Behörden, Stufenplanbeteiligten, Wissenschaftlern und Gutachtern
12-11 a	12-5	Stellungnahme der Rechtsanwälte Dr. Hamm u. a. für die Biotest Pharma GmbH vom 16. 12. 1993: Regelungsvorschlag für die Aktenbeiziehung „Patientendaten"
12-11 b	12-5	Stellungnahme der Rechtsanwälte Dr. Hamm u. a. vom 11. 01. 1994: Erläuterungen über Charakter und Aufbau der Akte
12-11 c	12-5	Übersendungsschreiben der Rechtsanwälte Dr. Hamm u. a. vom 25. 01. 1994: Akte „Patientendaten" der Biotest Pharma GmbH (Ordner Nr. 5)
12-12	12-7	Auskunft von Anke Fuchs vom 09. 12. 1994 über ihre Amtszeit als Bundesministerin für Gesundheit (April bis Oktober 1982)
12-13	A 9	Stellungnahme des DRK Blutspendedienstes, Institut Schleswig, vom 13. 12. 1993
12-14	12-2	Übersendungsschreiben des Hessischen Ministeriums der Justiz vom 13. 12. 1993: Akten des Verfahrens der Staatsanwaltschaft Darmstadt gegen Verantwortliche der Firma Biotest Pharma GmbH u. a. (18 Js 30036.6/91)
12-14 a	12-2	Übersendungsschreiben der Staatsanwaltschaft Darmstadt vom 11. 04. 1994: Nachtrag zu den übersandten Akten
12-14 b	12-2	Übersendungsschreiben der Staatsanwaltschaft Darmstadt vom 27. 04. 1994: Nachtrag zu den übersandten Akten
12-15	A 9	Stellungnahme des Blutspendezentrums Duisburg vom 14. 12. 1993
12-16	A 8	Stellungnahme des NAV — Virchow-Bund vom 03. 12. 1993
12-17	A 8	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker vom 13. 12. 1993
12-18	12-3	Übersendungsschreiben der Immuno GmbH vom 09. 12. 1993: Korrespondenz mit BMG und BGA im Jahr 1987
12-19	12-7	Auskunft von Prof. Dr. Ursula Lehr vom 14. 12. 1994 über ihre Amtszeit als Bundesministerin für Gesundheit
12-20	A 9	Zwischenbescheid des Instituts für Transfusionsmedizin Gera vom 13. 12. 1993
12-20 a	A 9	Stellungnahme des Instituts für Transfusionsmedizin Gera vom 23. 12. 1993
12-21	12-6	Übersendungsschreiben des BGA vom 14. 12. 1993: Akten zu den im Zeitraum 1. 10. 1980—31. 12. 1987 im Rahmen von Stufenplanverfahren veranlaßten Maßnahmen
12-22	A 9	Antwort der Seroplas GmbH vom 17. 12. 1993
12-23	A 9	Stellungnahme des Instituts für Transfusionsmedizin Suhl vom 13. 12. 1993
12-24	12-7	Auskunft von Dr. Heiner Geißler vom 15. 12. 1993 über seine Amtszeit als Bundesminister für Gesundheit
12-25	12-1	Übersendungsschreiben der Staatsanwaltschaft Berlin vom 15. 12. 1993: Akten des Ermittlungsverfahrens gegen Dr. Karl Überla (1 Kap Js 399/87)
12-26	A 9	Stellungnahme des Allgemeinen Krankenhauses Celle vom 17. 12. 1993
12-27	A 9	Stellungnahme des Städtischen Klinikums Karlsruhe vom 20. 12. 1993
12-28	A 8	Zwischenbescheid der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e. V. o. D.
12-28 a	A 8	Zwischenbescheid von Prof. Dr. Claus Maurer vom 23. 12. 1993
12-28 b	A 8	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e. V. vom 04. 01. 1994
12-29	A 8	Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 20. 12. 1993
12-29 a	A 8	Nachtrag zur Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 29. 12. 1993
12-30	A 9	Stellungnahme der MediScientia GmbH vom 15. 12. 1993

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-31	12-12	Übersendungsschreiben des BMG vom 17. 12. 1993: Gesamtvorgang der Dienstaufsichtsbeschwerde gegen den Präsidenten des BGA
12-32	A 8	Antwort des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 21. 12. 1993
12-33	A 8	Stellungnahme von Prof. Dr. W. Spann, Universität München, Institut für Rechtsmedizin, vom 20. 12. 1993
12-34	A 9	Stellungnahme des HUK-Verbandes e. V. vom 22. 12. 1993
12-34 a	A 9	Nachtrag zur Stellungnahme des HUK-Verbandes e. V. vom 06. 01. 1994
12-35	A 9	Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 22. 12. 1993
12-36	A 9	Stellungnahme des Magistrats der Stadt Neumünster, Träger des Friedrich-Ebert-Krankenhauses, vom 02. 12. 1993
12-37	A 9	Zwischenbescheid der AKZO — Organon Teknika GmbH vom 23. 12. 1993
12-37 a	A 9	Stellungnahme der AKZO — Organon Teknika GmbH vom 05. 01. 1994
12-38	A 9	Stellungnahme der Octapharma GmbH vom 23. 12. 1993
12-39	A 9	Stellungnahme der DHZ Hämapherese gemeinnützige Gesellschaft mbH vom 20. 12. 1993
12-40	A 9	Stellungnahme des Instituts für Transfusionsmedizin Erfurt vom 21. 12. 1993
12-41	A 9	Stellungnahme der Bundesregierung vom 29. 12. 1993 zum Verzicht auf die Verjährungseinrede
12-41 a	A 9	Stellungnahme der Bundesregierung vom 27. 01. 1994
12-42	12-7	Auskunft von Prof. Dr. Rita Süssmuth vom 27. 12. 1993 über ihre Amtszeit als Bundesministerin für Gesundheit (26. 09. 1985 bis 25. 11. 1988)
12-43	A 9	Stellungnahme der Deutschen Krankenhaus Gesellschaft vom 27. 12. 1993
12-44	A 8	Stellungnahme der DVV — Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten e. V. vom 27. 12. 1993
12-45	12-15	Stellungnahme vom Berichterstatter des Bundeskartellamtes, Freitag, vom 28. 12. 1993 zum Pharma-Pool
12-46	A 35	Zwischenbescheid des Staatsministeriums Baden-Württemberg vom 27. 12. 1993
12-46 a	A 35	Stellungnahme des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Sozialordnung des Landes Baden-Württemberg vom 23. 02. 1994
12-47	A 9	Stellungnahme der Städtischen Kliniken Dortmund vom 29. 12. 1993
12-48	A 8	Stellungnahme des Deutschen Ärztinnenbundes e. V. vom 23. 12. 1993
12-49	A 9	Zwischenbescheid des Diakonissenkrankenhauses Flensburg vom 30. 12. 1993
12-49 a	A 9	Stellungnahme des Diakonissenkrankenhauses Flensburg vom 02. 02. 1994
12-50	A 8	Stellungnahme des Berufsverbandes Deutscher Laborärzte e. V. vom 30. 12. 1993
12-51	A 9	Stellungnahme der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. vom 23. 12. 1993
12-52	A 8	Stellungnahme des Marburger Bundes vom 27. 12. 1993
12-53	A 35	Zwischenbescheid der Bayerischen Staatskanzlei vom 29. 12. 1993
12-53 a	A 35	Vorab-Fax des Bayerischen Staatsministeriums für Unterricht, Kultus, Wissenschaft und Kunst vom 28. 12. 1993
12-53 b	A 35	Stellungnahme des Bayerischen Staatsministers für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit vom 26. 01. 1994
12-53 c	A 35	Stellungnahme des Bayerischen Staatsministers für Unterricht, Kultus, Wissenschaft und Kunst, vom 04. 02. 1994
12-54	A 8	Stellungnahme von Prof. Dr. Gert Frösner, Arbeitsgruppe Klinische Virologie, Max von Pettenkofer-Institut, vom 14. 12. 1993

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-55	A 35	Stellungnahme des Landes Schleswig-Holstein vom 29. 12. 1993
12-56	A 8	Stellungnahme des HUK-Verbandes e. V. vom 28. 12. 1993
12-57	A 9	Stellungnahme von Rechtsanwalt Dr. Jürgen Schacht vom 03. 01. 1994
12-58	A 8	Stellungnahme des Verbandes der leitenden Krankenhausärzte Deutschland e. V. vom 03. 01. 1994
12-59	A 8/9	Zwischenbescheid der Immuno GmbH vom 04. 01. 1994
12-59 a	A 9	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Plasmaderivate herstellender Unternehmen vom 21. 01. 1994
12-59 b	A 8	Stellungnahme der Immuno GmbH vom 27. 01. 1994
12-60	A 8	Stellungnahme des Verbandes der Privaten Krankenversicherung e. V. vom 03. 01. 1994
12-60 a	A 8	Nachtrag zur Stellungnahme des Verbandes der Privaten Krankenversicherung e. V. vom 25. 02. 1994
12-61	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Klaus Kreuschner vom 03. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-62	A 8	Antwort von Prof. Dr. G. Kunkel vom 28. 12. 1993
12-63	A 9	Stellungnahme der Landeshauptstadt Stuttgart vom 30. 12. 1993
12-64	A 8	Stellungnahme des Allgemeinen Patienten-Verbandes e. V. vom 30. 12. 1993
12-65	12-9	Persönliche Erklärung von Barbara Eljaschewitsch vom 06. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-66	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Reinhard Burger vom 29. 12. 1993 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-67	A 8	Stellungnahme der Ministerin für Arbeit, Gesundheit und Sozialordnung des Landes Baden-Württemberg vom 27. 12. 1993
12-68	A 8	Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft vom 03. 01. 1994
12-69	A 8	Stellungnahme des Bundesverbandes der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes e. V. vom 30. 12. 1993
12-70	A 9	Stellungnahme des St. Willibrod Spitals Emmerich-Rees vom 05. 01. 1994
12-71	A 9	Stellungnahme des Krankenhauses Itzehoe vom 03. 01. 1994
12-72	A 9	Zwischenbescheid der Bayer AG vom 03. 01. 1994
12-73	A 9	Stellungnahme des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 03. 01. 1994
12-74	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Annelise Pritzsche vom 04. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-75	A 8	Stellungnahme des Senators für Gesundheit, Berlin, vom 27. 12. 1993
12-76	A 9	Zwischenbescheid des Ministerpräsidenten des Landes Rheinland-Pfalz als Vorsitzender der Ministerpräsidentenkonferenz vom 27. 12. 1993 zur Beteiligung am Entschädigungsfonds
12-76 a	A 9	Zwischenbescheid des Ministerpräsidenten des Landes Rheinland-Pfalz als Vorsitzender der Ministerpräsidentenkonferenz vom 20. 01. 1994 zum Verzicht auf die Erhebung der Verjährungseinrede
12-76 b	A 9	Stellungnahme der Staatskanzlei des Landes Rheinland-Pfalz für die Chefs der Staats- und Senatskanzleien der Länder vom 08. 03. 1994
12-77	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Axel Thiele vom 04. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-78	A 9	Stellungnahme der Stadt Braunschweig — Städtisches Klinikum vom 28. 12. 1993
12-79	12-11	Übersendungsschreiben der Staatsanwaltschaft Berlin vom 05. 01. 1994: Akten des Ermittlungsverfahrens gegen Verantwortliche des BGA u. a. (55 Js 2084/93) mit Bericht zum Ermittlungsstand

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-79 a	12-11	Nachtrag zum Übersendungsschreiben der Staatsanwaltschaft Berlin vom 06. 01. 1994: Akten zu Ermittlungsverfahren im Zusammenhang mit HIV-Infektionen
12-80	12-13	Antwort des Forschungsinstituts Borstel vom 05. 01. 1994
12-81	A 8/9	Stellungnahme des DRK — Deutsches Rotes Kreuz vom 06. 01. 1994
12-82	A 35	Zwischenbescheid der Landesregierung Sachsen-Anhalt vom 28. 12. 1993
12-82 a	A 35	Stellungnahme des Ministeriums für Arbeit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt vom 24. 01. 1994
12-83	A 8	Stellungnahme des Hessischen Ministeriums für Jugend, Familie u. Gesundheit vom 04. 01. 1994
12-84	A 9	Stellungnahme des Klinikums Ludwigsburg vom 05. 01. 1994
12-85	A 35	Stellungnahme des Saarlandes vom 05. 01. 1994
12-86	A 9	Stellungnahme der Stadt Bielefeld, Städtische Krankenanstalten Bielefeld-Mitte, vom 29. 12. 1993
12-87	A 8/9	Stellungnahme des Ministers für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen vom 05. 01. 1994
12-88	A 8	Stellungnahme des BKK — Bundesverband der Betriebskrankenkassen vom 06. 01. 1994
12-89	A 35	Zwischenbescheid der Thüringer Staatskanzlei vom 05. 01. 1994
12-89 a	A 35	Stellungnahme der Thüringer Staatskanzlei vom 25. 01. 1994
12-90	12-9	Persönliche Erklärung von Priv.-Doz. Dr. R. Kroczek vom 09. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-91	A 8	Zwischenbescheid des Ministers für Arbeit und Soziales des Landes Sachsen-Anhalt vom 05. 01. 1994
12-92	A 8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. vom 11. 01. 1994
12-93	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Ulrich Hagemann vom 10. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-94	A 9	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e. V. vom 12. 01. 1994
12-95	A 35	Zwischenbescheid der Sächsischen Staatskanzlei vom 03. 01. 1994
12-95 a	A 35	Stellungnahme des Sächsischen Staatsministeriums für Soziales, Gesundheit und Familie vom 27. 01. 1994
12-96	A 8	Stellungnahme des Ministers für Soziales und Gesundheit des Landes Thüringen vom 28. 12. 1993
12-97	A 8	Stellungnahme des vdak — Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. vom 12. 01. 1994
12-98	12-9	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. P. S. Schönhöfer vom 12. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-99	A 8	Zwischenbescheid des Sozialministers des Landes Mecklenburg-Vorpommern vom 11. 01. 1994
12-100	12-6	Übersendungsschreiben des Paul-Ehrlich-Institutes vom 14. 01. 1994: Akten zur HIV-Gefährdung durch Arzneimittel
12-100 a	12-6	Nachtrag zum Übersendungsschreiben des Paul-Ehrlich-Institutes vom 26. 01. 1994
12-101	A 8	Stellungnahme des Bundesministers für Gesundheit vom 13. 01. 1994
12-102	A 9	Stellungnahme der Eberhard-Karls-Universität Tübingen — Klinikum vom 10. 01. 1994
12-103	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Ulrich Marcus vom 12. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-104	A 8	Stellungnahme der DGI — Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. vom 28. 12. 1993

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-105	A 8	Stellungnahme des Bayerischen Staatsministers für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit vom 10. 01. 1994
12-106	12-10	Übersendungsschreiben des BMG vom 14. 01. 1994: Akten des BMG und des BGA mit Organisationsplänen, Geschäftsverteilungsplänen und weiteren relevanten Unterlagen
12-106 a	12-10	Nachtrag zum Übersendungsschreiben des BMG vom 09. 02. 1994: Bekanntmachungen
12-107	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Harriet Palissa vom 14. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-108	A 8/9	Stellungnahme der Ministerin für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales des Saarlandes vom 03. 01. 1994
12-109	A 8	Stellungnahme des Sächsischen Staatsministers für Soziales, Gesundheit und Familie vom 13. 01. 1994
12-110	A 35	Stellungnahme des Präsidenten des Senats der Freien und Hansestadt Hamburg vom 14. 01. 1994
12-111	A 41	Übersendungsschreiben des BMG vom 12. 01. 1994: Unterrichtung über das Programm „Humanitäre Soforthilfe"
12-112	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Wolfgang Martin vom 19. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-113	A 9	Stellungnahme des Evang. Diakoniewerkes Schwäbisch Hall e. V. vom 11. 01. 1994
12-114	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. W. Vettermann vom 17. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-115	A 35	Stellungnahme des Niedersächsischen Sozialministeriums vom 15. 01. 1994
12-116	12-8	Auskunft des BMG vom 20. 01. 1994 über Nebentätigkeiten und Zuwendungen von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des BMG und BGA
12-117	A 9	Zwischenbescheid des Staatsministeriums Baden-Württemberg vom 14. 12. 1993
12-118	A 8/9	Stellungnahme der Senatorin der Freien und Hansestadt Hamburg, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales vom 18. 01. 1994
12-119	A 35	Stellungnahme des Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Frauen des Landes Brandenburg vom 17. 01. 1994
12-120	12-6	Übersendungsschreiben des BGA vom 21. 01. 1994: Unterlagen zu den im Zeitraum ab 01. 01. 1988 im Rahmen von Stufenplanverfahren veranlaßten Maßnahmen
12-120 a	12-6	Nachtrag zum Übersendungsschreiben des BGA vom 25. 01. 1994: Verzeichnisse zu den Akten
12-120 b	12-6	Nachtrag zum Übersendungsschreiben des BGA vom 02. 02. 1994: Nachtrag zur Aktenlieferung
12-120 c	12-6	Nachtrag zum Übersendungsschreiben des BGA vom 09. 02. 1994: Akten zu Faktorpräparaten, Bluttransfusionen, Ausschluß von Risikospendern, Virusinaktivierungsverfahren
12-120 d	12-6	Schreiben des BGA vom 17. 02. 1994: Erläuterung zu den Akten
12-121	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Roger Grase vom 19. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-122	12-9	Persönliche Erklärung von Annekarin Bertelsmann vom 20. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-123	12-13	Auskunft des Heinrich-Pette-Instituts vom 19. 01. 1994
12-124	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Norbert Paeschke vom 19. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-125	12-9	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Georg Pauli vom 24. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-126	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Burghard Esch vom 24. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses

Mat A	BB=12–ADrs=A	Inhalt
12-127	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Edith Seeger vom 23. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-128	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Franz-Josef Kretschmer vom 23. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-129	12-9	Persönliche Erklärung von Elke Monssen-Engberding vom 27. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-130	12-9	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Helmut Göing vom 27. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-131	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Gisela Ininger vom 21. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-132	A 35	Stellungnahme der Senatskanzlei Berlin vom 24. 01. 1994
12-133	A 9	Stellungnahme der Biotest Pharma GmbH vom 26. 01. 1994
12-134		nicht vergeben
12-135	A 8	Stellungnahme der Biotest Pharma GmbH vom 27. 01. 1994
12-136	A 8	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. vom 27. 01. 1994
12-137	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Jürgen Beckmann vom 31. 12. 1993 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-138	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Osamah Hamouda vom 23. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-139	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Wilhelm Weise vom 21. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-140	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Doris Jansen-Tang vom 26. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-141	12-9	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Manfred Steinbach vom 26. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-142	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Falk Oesterheld vom 27. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-143	12-13	Übersendungsschreiben der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung vom 27. 01. 1994: Akten zu Ziffer II.6 des Beweisbeschlusses
12-143 a	12-13	Übersendungsschreiben des BGA vom 31. 01. 1994: Unterlagen aus dem Arzneimittelinstitut und AIDS-Zentrum
12-144	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Maria-Anna Schauzu o. D. zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-145	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Horst Zöllick vom 28. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-146	12-14	Auskunft der Bundesärztekammer vom 31. 01. 1994
12-146 a	12-14	Nachtrag der Bundesärztekammer vom 24. 02. 1994: Übersendung von Akten
12-147	A 8	Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 28. 01. 1994
12-148	12-13	Übersendungsschreiben des PEI vom 31. 01. 1994: Akten über Einschätzung und Beurteilung der Risikolage HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten"
12-149	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Johanna L'age-Stehr vom 27. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-150	12-9	Persönliche Erklärung von Bernd Schwab vom 27. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-151	A 35	Stellungnahme der Staatskanzlei Rheinland-Pfalz vom 31. 01. 1994
12-152	12-9	Auskunft des BMG vom 01. 02. 1994: Liste von Mitarbeitern, die mit der Thematik HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" befaßt waren
12-152 a	12-9	Vermerk des BMG — Z 11 — vom 09. 02. 1994

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-152 b	12-9	Nachtrag zur Auskunft des BMG vom 09. 02. 1994
12-152 c	12-9	Nachtrag zur Auskunft des BMG vom 16. 02. 1994
12-152 d	12-9	Schreiben des BMG vom 24. 03. 1994
12-153	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Beate Fachinger vom 31. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-154	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. W. Eberbach vom 28. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-155	12-9	Persönliche Erklärung von Hans-Joachim Brauer vom 28. 01. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-156	12-13	Übersendungsschreiben des BMG vom 31. 01. 1994: Akten zu Ziffer II.1. bis 5., II 7. bis 9. und Ziffer III des Beweisbeschlusses
12-157	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Manfred Franke vom 19. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-158	12-9	Persönliche Erklärung von Wilfried Reischl vom 01. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-159		Antwort des BMG vom 28. 01. 1994 zu Fragen aus der 6. Sitzung vom 09. 12. 1993
12-160	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Volker Grigutsch vom 01. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-161	12-17	Zwischenbescheid des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin vom 31. 01. 1994
12-161 a	12-17	Auskunft des Bernhard-Nocht-Instituts vom 17. 02. 1994 über Nebentätigkeiten der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter
12-162	12-14	Auskunft des BPI — Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. vom 31. 01. 1994
12-162 a	12-14	Nachtrag zur Auskunft des BPI — Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. vom 18. 02. 1994
12-163	12-17	Fehlanzeige des Forschungsinstitut Borstel vom 21. 02. 1994
12-164	12-17	Persönliche Erklärung von Dr. Horst Zöllick vom 03. 02. 1994
12-165	A 8	Stellungnahme des Ministers für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz vom 03. 02. 1994
12-166	12-13	Übersendungsschreiben des BGA vom 04. 02. 1994: Akten des Robert-Koch-Instituts
12-166 a	12-13	Nachtrag zum Übersendungsschreiben des BGA vom 11. 02. 1994: Erläuterung zu den Akten des Robert-Koch-Instituts
12-166 b	12-13	Übersendungsschreiben des Robert-Koch-Institutes des BGA vom 07. 04. 1994: Nachtrag zu den Akten zu Ziffer II.4 des Beweisbeschlusses
12-167	A 35	Stellungnahme des Ministerpräsidenten des Landes Nordrhein-Westfalen vom 04. 02. 1994
12-168	12-17	Persönliche Erklärung von Dr. Peter Fricke vom 02. 02. 1994
12-169	12-16	Übersendungsschreiben des Justizministeriums des Landes Nordrhein-Westfalen vom 07. 02. 1994: Akten zu dem Verfahren der Staatsanwaltschaft Bonn gegen Prof. Dr. Manfred Steinbach (60 Js 763/93).
12-170	12-17	Persönliche Erklärung von Dr. Xenia Scheil-Adlung vom 31. 01. 1994
12-171	12-18	Übersendungsschreiben der Biotest Pharma GmbH vom 03. 02. 1994: Briefwechsel mit Plasmalieferanten und deren look back-Meldungen betreffend die Charge 1601089
12-171 a	12-18	Stellungnahme der Biotest Pharma GmbH vom 22. 03. 1994
12-171 b	12-18	Stellungnahme der Rechtsanwälte Prof. Dr. Hamm u. a. vom 29. 03. 1994
12-172	12-17	Fehlanzeige des Heinrich-Pette-Instituts vom 07. 02. 1994
12-173	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Johannes Hallauer vom 07. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-174	12-17	Auskunft des Georg-Speyer-Hauses vom 07. 02. 1994 über Nebentätigkeiten der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter
12-175	A 35	Stellungnahme der Hessischen Staatskanzlei vom 11. 02. 1994
12-176	12-17	Persönliche Erklärung von Dr. Doris Jansen-Tang vom 09. 02. 1994
12-177	A 9	Stellungnahme der Universität Hamburg, Krankenhaus Eppendorf, vom 11. 02. 1994
12-178	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Josef Baier vom 19. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-179	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Joachim Wilbers vom 21. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-180	12-14	Auskunft/Übersendungsschreiben des BGA vom 23. 02. 1994: Akten des Robert-Koch-Instituts
12-181	12-9	Persönliche Erklärung von Klaus Obrikat vom 22. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-182	12-9	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Karla Etschenberg vom 20. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-183	A 8	Stellungnahme des BPI — Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. vom 18. 02. 1994
12-184	12-17	Persönliche Erklärung von Winfried Brinkmeier vom 22. 02. 1994
12-185	12-9	Persönliche Erklärung von Stefan Bales vom 25. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-186	12-9	Persönliche Erklärung von Bettina Cleavenger vom 24. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-187	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Hartmut D. Buchow vom 25. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-188	12-9	Persönliche Erklärung von Dr. Kirsten Storm-Steinmeyer vom 27. 02. 1994 zu Ziffer 2 des Beweisbeschlusses
12-189	A 41	Schreiben des Bundesministers für Gesundheit vom 25. 02. 1994 betreffend Erweiterung des Kreises der Leistungsberechtigten zum Fonds „Humanitäre Soforthilfe"
12-189 a	A 41	Zwischenbescheid des BMG vom 20. 04. 1994 zur Erweitung des Kreises der Leistungsberechtigten zum Fonds „Humanitäre Soforthilfe"
12-189 b	A 41	2. Zwischenbescheid des BMG vom 17. 05. 1994 wie vor
12-189 c	A 41	Schreiben des BMG vom 20. 06. 1994: Übersendung der neugefaßten Vergaberichtlinie für Leistungen aus dem Fonds „Humanitäre Soforthilfe"
12-190	12-13	Auskunft des Georg-Speyer-Hauses vom 03. 03. 1994
12-191		Stellungnahme des Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts vom 09. 03. 1994 zu Beratungen in der 15. Sitzung vom 03. 03. 1994
12-192	12-19	Stellungnahme und Übersendungsschreiben des BGA vom 15. 03. 1994 zur Behandlung der Hämophilie-Patienten mit Faktor-Präparaten und Virusinfektionsgefährdung
12-193	A 9	Stellungnahme des Kreiskrankenhauses Herford vom 15. 03. 1994
12-194		Antwort der Bundesministerin der Justiz vom 10. 03. 1994: Klarstellung zu den verfassungsrechtlichen Bedenken
12-195	12-17	Auskunft des BMG vom 22. 03. 1994 über Nebentätigkeiten von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des BMG, des BGA und des PEI
12-196	12-20	Übersendungsschreiben des Präsidenten des Bundeskartellamtes vom 23. 03. 1994: Akten zum Kartellverwaltungsverfahren gegen Anbieter von Faktor VIII-Konzentraten wegen des Verdachts des Mißbrauchs einer marktbeherrschenden Stellung (B 3—432 190-T-42/91)
12-197	12-23	Mitteilung von Prof. Dr. Klaus Schimpf vom 05. 04. 1994 zur Zeugenvernehmung

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-198		Bericht des Bundesministers für Gesundheit vom 31. 03. 1994 zu Inaktivierungsverfahren bei Plasmaprodukten
12-199		Antwort von Prof. Dr. Inga Nilsson vom 05. 04. 1994 zum Fragenkatalog für Sachverständige
12-200		Antwort von Prof. Dr. Kai Krohn vom 30. 03. 1994 zum Fragenkatalog für Sachverständige
12-201	12-23	Mitteilung von Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein vom 13. 04. 1994 zur Zeugenvernehmung
12-201 a	12-23 auch:	Mitteilung von Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein vom 27. 04. 1994 zur Zeugenvernehmung
12-202	12-23	Schreiben von Prof. Dr. Hans Egli vom 13. 04. 1994 mit Anmerkungen zur sogenannten Hochdosierung
12-203	12-23	Mitteilung von Frau Prof. Dr. E.B. Helm vom 18. 04. 1994 zur Zeugenvernehmung
12-204		Schreiben der Immuno GmbH vom 20. 04. 1994 zur 18. Sitzung am 23. 03. 1993
12-205	12-27	Übersendungsschreiben des BMG vom 26. 04. 1994: Personalakte des Präsidenten des PEI, Prof. Dr. Reinhard Kurth, und Hausanordnung 12/93 des BMG vom 13. 12. 1993
12-205 a	12-27	Übersendungsschreiben des BMG vom 24. 05. 1994: Nachtrag zu den Nebentätigkeiten von Prof. Dr. Reinhard Kurth
12-206	12-23	Übersendungsschreiben von Prof. Dr. Hans Egli vom 25. 04. 1994 im Nachgang zur Zeugenvernehmung am 22. 04. 1994
12-207	12-25	von Dr. Joachim Welz bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Aktennotiz
12-207 a	12-25	Schreiben des Vizepräsidenten des BGA, Dr. Joachim Welz, vom 04. 05. 1994: Nachtrag zu seiner Zeugenaussage
12-208	12-23	von Prof. Dr. Hans Pohle bei seiner Zeugenvernehmung am 22. 04. 1994 übergebene Unterlagen
12-209	12-23	von Dr. Fernand Ries bei seiner Zeugenvernehmung am 22. 04. 1994 übergebene Unterlagen
12-210		Schreiben des BMG an das BGA vom 08. 04. 1994 mit Übersendung der Ausschußdrucksache 59
12-211	12-23	Mitteilung von Prof. Dr. Meinrad A. Koch vom 25. 04. 1994 zur Zeugenvernehmung
12-212	12-30	Auskunft der DRK-Kinderklinik Siegen vom 25. 04. 1994
12-213	12-43	von Prof. Dr. Reinhard Kurth bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-213 a	12-43	von Prof. Dr. Reinhard Kurth im Nachgang zu seiner Zeugenvernehmung am 03. 07. 1994 übersandte Unterlagen
12-214	12-23	Mitteilung des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg vom 28. 04. 1994: schriftliche Entschuldigung des Zeugen Dr. Gerhart Fürst
12-215	12-30	Auskunft der Städtischen Kliniken Kassel vom 28. 04. 1994
12-216	12-22	Anzeige von Rechtsanwalt Dr. Christoph Rückel vom 03. 05. 1994 als Rechtsbeistand des Zeugen Dr. Schuster
12-216 a	12-22	vom Zeugen Dr. Jürgen Schuster am 04. 07. 1994 im Rahmen des rechtlichen Gehörs übersandte Unterlagen
12-217	12-30	Auskunft des Zentrums für Innere Medizin der Universität Gießen vom 02. 05. 1994
12-217 a	12-30	Ergänzende Auskunft des Zentrums für Innere Medizin der Universität Gießen vom 23. 09. 1994
12-218	12-23	von Dr. Hans Hermann Brackmann bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-219	12-23	von Prof. Dr. Manfred Steinbach bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-220	12-22	Anzeige des Rechtsanwaltes Prof. Dr. Franz Salditt vom 06. 05. 1994 als Rechtsbeistand der Zeugen Dr. Ute Quast und Dr. Wolfgang Faust
12-221	12-23	von Prof. Dr. E. Lechler bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-222	12-26	Zwischenbescheid des BMG vom 06. 05. 1994 zur Auflistung betreffend Nebentätigkeiten
12-222 a	12-26	Nachtrag zum Zwischenbescheid des BMG vom 16. 05. 1994 mit Verfahrensvorschlag
12-223	12-22	Bericht von Herbert Stelz vom 09. 05. 1994
12-224	12-41	Zwischenbescheid des Rechtsanwaltes Prof. Dr. K.J. Roeren vom 05. 05. 1994 für den DRK-Blutspendedienst des Landesverbandes Rheinland- Pfalz
12-224 a	12-41	Auskunft des DRK-Blutspendedienstes des Landesverbandes Rheinland-Pfalz vom 25. 05. 1994
12-225	12-34	Übersendungsschreiben des Statistischen Bundesamtes vom 05. 05. 1994: Unterlagen zur Ein- und Ausfuhr von Blut und Blutzubereitungen für die Zeit von 1980 bis 1992
12-226	12-32	Übersendungsschreiben der Bundesärztekammer vom 06. 05. 1994: Unterlagen des Arbeitskreises „Hämophilie-Substitution" des Wissenschaftlichen Beirates
12-227	12-33	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 09. 05. 1994
12-228	12-22	von Prof. Dr. Johanna L'age-Stehr bei ihrer Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-229	12-23	von Prof. Dr. Reiner Thomssen bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-230	12-22	von Dr. Martin Redenbacher bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-231	12-23	von Dr. Uwe Wolff bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-232	12-22	von Dr. Schlomo Staszewski bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-233	12-42	Auskunft und Unterlagen des Institutes für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin der Universität Düsseldorf vom 03. 05. 1994
12-234	12-30	Auskunft des Klinikums der Stadt Ludwigshafen vom 09. 05. 1994
12-235	12-24	Übersendungsschreiben des Hessischen Ministeriums der Justiz vom 10. 05. 1994: Aktenauszüge zum Ermittlungsverfahren der Staatsanwaltschaft Frankfurt gegen Higuchi u. a. (65 Js 45189.4/93)
12-236	12-22	von Dr. Ute Quast bei ihrer Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-236 a	12-22	von der Zeugin Dr. Ute Quast im Rahmen des rechtlichen Gehörs übersandte Unterlagen
12-237	12-22	von Prof. Dr. Manfred Steinbach bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-238	12-42	Stellungnahme des Vorsitzenden des Berufsverbandes der Deutschen Transfusionsmediziner, Dr. Nils Petersen, vom 12. 05. 1994
12-238 a	12-42	Zwischenbescheid der Städtischen Kliniken Dortmund — Institut für Blutspendewesen vom 19. 05. 1994
12-238 b	12-42	Auskunft und Unterlagen der Städtischen Kliniken Dortmund — Institut für Blutspendewesen vom 25. 05. 1994
12-239	12-39	Zwischenbescheid der Bayerischen Staatskanzlei vom 09. 05. 1994
12-239 a	12-39	Zwischenbescheid des Bayerischen Staatsministers für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit vom 13. 06. 1994
12-239 b	12-39	Auskunft des Bayerischen Staatsministers für Arbeit, Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit vom 29. 06. 1994: Auswertung der Auskünfte von 70 bayerischen Krankenhäusern
12-239 c	12-39	Auskunft des Bayerischen Staatsministers für Arbeit, Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit vom 02. 09. 1994: Weitere Auswertung der Auskünfte von nun 106 bayerischen Krankenhäusern und Universitätskliniken
12-240	12-39	Zwischenbescheid der Staatskanzlei des Landes Rheinland-Pfalz vom Mai 1994

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-241	12-36	Übersendungsschreiben des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie vom 13. 05. 1994 und Stellungnahme über fehlende Unterlagen
12-241 a	12-36	Nachtrag zur Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie durch Vorlage der Unterlagen durch das BMG
12-242	12-37	Übersendungsschreiben des Justizministers des Landes Nordrhein-Westfalen vom 10. 05. 1994: Akten des zivilgerichtlichen Verfahrens Landgericht Kleve (4 0 211/89)
12-243	12-42	Mitteilung der Freien und Hansestadt Hamburg — Zentralinstitut für Transfusionsmedizin vom 16. 05. 1994
12-243 a	12-42	Zwischenbescheid der Freien und Hansestadt Hamburg — Zentralinstitut für Transfusionsmedizin vom 19. 05. 1994
12-243 b	12-42	Nachtrag zum Zwischenbescheid der Freien und Hansestadt Hamburg — Zentralinstitut für Transfusionsmedizin vom 20. 05. 1994
12-243 c	12-42	Auskunft und Unterlagen der Freien und Hansestadt Hamburg — Zentralinstitut für Transfusionsmedizin vom 24. 05. 1994
12-243 d	12-42	Ergänzende Auskunft und Unterlagen der Freien und Hansestadt Hamburg — Zentralinstitut für Transfusionsmedizin vom 31. 05. 1994
12-244	12-37	Übersendungsschreiben des Justizministeriums Baden-Württemberg vom 04. 05. 1994: Akten des Landgerichts Heidelberg zu dem Zivilverfahren AOK Mainz/Bingen gegen die Firma Immuno (3 O 257/88)
12-245	12-23	Mitteilung des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe vom 16. 05. 1994: Entschuldigung des Zeugen Dr. Bernd-Justus Greif
12-245 a	12-23	Ärztliche Bescheinigung von Prof. Dr. Straub vom 17. 05. 1994 für Dr. Bernd-Justus Greif
12-246	12-42	Auskunft des Klinikums der Stadt Nürnberg — Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie vom 13. 05. 1994
12-247	12-30	Auskunft der Rehabilitationsklinik Heidelberg vom 09. 05. 1994
12-248	12-41	Antwort des Staatlichen Instituts für Gesundheit und Umwelt Saarbrücken vom 05. 05. 1994
12-248 a	12-41	Auskunft der Saarländischen Blutspendezentrale vom 15. 07. 1994
12-249	12-31	Übersendungsschreiben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 04. 05. 1994: Unterlagen zur Entscheidung des ehemaligen Ausschusses für Untersuchungs- und Heilmethoden
12-250	12-44	Absage von Françoise Barré-Sinoussi, Institut Pasteur, Paris, vom 09. 05. 1994
12-251	12-35	Auskunft des BMG vom 16. 05. 1994 zur Selbstbehandlung der Bluterkrankheit
12-252	12-38	Zwischenbescheid des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe gem. GmbH vom 17. 05. 1994
12-252 a	12-38	Auskunft des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe vom 20. 05. 1994
12-253	12-41/ 12-42	Zwischenbescheid des Deutschen Roten Kreuzes vom 17. 05. 1994
12-253 a	12-42	Nachtrag zum Zwischenbescheid des DRK vom 01. 06. 1994
12-254	12-40	Auskunft der Deutschen Hämophilieberatung o. D.
12-254 a	12-40	Nachtrag der Rechtsanwälte d'Avis & Partner vom 31. 05. 1994 für die Deutsche Hämophilieberatung
12-255	12-30	Auskunft des Ev. Krankenhauses Hamm vom 16. 05. 1994
12-255 a	12-30	Nachtrag zur Auskunft des Ev. Krankenhauses Hamm vom 28. 06. 1994
12-256	12-42	Auskunft der Universität München, Klinikum Großhadern, vom 17. 05. 1994
12-257	12-30/ 12-42	Zwischenbescheid der Universitätskliniken Homburg/Saar vom 17. 05. 1994

Mat A	BB=12- ADrs=A	Inhalt
12-257 a	12-30	Auskunft der Universitätskliniken Homburg/Saar vom 25. 05. 1994
12-257 b	12-42	Auskunft und Unterlagen der Universitätskliniken Homburg/Saar vom 25. 05. 1994
12-257 c	12-30	Auskunft der Saarbrücker Winterbergkliniken vom 18. 05. 1994
12-257 d	12-30	Ergänzende Auskunft der Universitätskliniken Homburg/Saar vom 21. 07. 1994
12-258	12-41	Auskunft der Universitätsklinik Würzburg — Abteilung für Transfusionsmedizin und Immunhaematologie vom 16. 05. 1994
12-259	12-30	Auskunft der Städtischen Kinderklinik Oldenburg vom 16. 05. 1994
12-260	12-30	Auskunft der Städtischen Krankenanstalten, Bielefeld, vom 16. 05. 1994
12-260 a	12-30	Nachtrag zur Auskunft der Städtischen Krankenanstalten, Bielefeld, vom 26. 06. 1994
12-261	12-42	Auskunft des Krankenhauses Itzehoe vom 17. 05. 1994
12-262	12-30	Auskunft des Städtischen Klinikums, Braunschweig, vom 13. 05. 1994
12-263	12-30	Auskunft der Rehabilitationsklinik Neckargemünd vom 16. 05. 1994
12-263 a	12-30	Nachtrag zur Auskunft der Rehabilitationsklinik Neckargemünd vom 29. 06. 1994
12-264	12-30	Zwischenbescheid der Universität Tübingen — Klinikum vom 18. 05. 1994
12-264 a	12-30	Auskunft der Universität Tübingen — Klinikum vom 19. 05. 1994
12-265	12-29	Übersendungsschreiben von Prof. Dr. W. Schramm vom 18. 05. 1994: Unterlagen zur Therapie der Hämophilie in der Bundesrepublik Deutschland
12-265 a	12-29	Nachtrag zum Übersendungsschreiben von Prof. Dr. W. Schramm vom 31. 05. 1994: wie vor
12-265 b	12-29	Nachtrag zum Übersendungsschreiben von Prof. Dr. W. Schramm vom 30. 06. 1994: wie vor
12-266	12-30	Auskunft der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule — Medizinische Klinik II vom 16. 05. 1994
12-266 a	12-30	Nachtrag zur Auskunft der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule — Medizinische Klinik II vom 20. 06. 1994
12-267	12-42	Zwischenbescheid der Blutbank des Friedrich-Ebert-Krankenhauses Neumünster vom 19. 05. 1994
12-268	12-42	Zwischenbescheid der Kliniken der Stadt Wuppertal vom 19. 05. 1994
12-268 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Kliniken der Stadt Wuppertal vom 30. 05. 1994
12-269	12-42	Zwischenbescheid des Klinikums der Universität Kiel — Institut für Transfusionsmedizin vom 19. 05. 1994
12-269 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Universität Kiel vom 18. 05. 1994
12-270	12-42	Zwischenbescheid der Kliniken der Stadt Köln — Krankenhaus Merheim vom 19. 05. 1994
12-270 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Kliniken der Stadt Köln — Krankenhaus Merheim vom 25. 05. 1994
12-270 b	12-42	Ergänzende Auskunft der Kliniken der Stadt Köln — Krankenhaus Merheim vom 01. 06. 1994
12-271	12-42	Zwischenbescheid des Universitätskrankenhauses Eppendorf vom 19. 05. 1994
12-272	12-42	Zwischenbescheid des Zentralkrankenhauses Sankt-Jürgen-Straße Bremen — Bluttransfusionsdienst vom 19. 05. 1994
12-272 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Zentralkrankenhauses Sankt-Jürgen-Straße Bremen — Bluttransfusionsdienst vom 01. 06. 1994
12-273	12-41	Auskunft des Klinikums der Universität Mainz — Transfusionszentrale vom 17. 05. 1994
12-273 a	12-41	Korrektur der Auskunft des Klinikums der Universität Mainz — Transfusionszentrale vom 25. 05. 1994

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-274	12-42	Zwischenbescheid der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen — Institut für Transfusionsmedizin vom 19. 05. 1994
12-274 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen — Institut für Transfusionsmedizin vom 20. 05. 1994
12-274 b	12-42	Ergänzende Auskunft der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen — Institut für Transfusionsmedizin vom 01. 06. 1994
12-275	12-42	Zwischenbescheid der Ev.-Luth. Diakonissenanstalt Flensburg vom 19. 05. 1994
12-275 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Ev.-Luth. Diakonissenanstalt Flensburg vom 30. 05. 1994 mit Spenderlisten
12-276	12-42	Zwischenbescheid der Eberhard-Karls-Universität Tübingen — Abteilung für Transfusionsmedizin mit Blutbank vom 19. 05. 1994
12-276 a	12-42	Nachtrag zum Zwischenbescheid der Eberhard-Karls-Universität Tübingen — Abteilung für Transfusionsmedizin mit Blutbank vom 25. 05. 1994
12-277	12-42	Zwischenbescheid des Klinikums Remscheid GmbH vom 19. 05. 1994
12-277 a	12-42	Nachtrag zum Zwischenbescheid des Klinikums Remscheid GmbH vom 20. 05. 1994
12-277 b	12-42	Auskunft und Unterlagen des Klinikums Remscheid GmbH vom 01. 06. 1994 mit Spenderlisten
12-278	12-42	Zwischenbescheid des Klinikums der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg — Transfusionsmedizin vom 19. 05. 1994
12-279	12-42	Zwischenbescheid des Instituts für Bluttransfusionsmedizin am St.-Willibrord-Spital, Emmerich-Rees, vom 19. 05. 1994
12-279 a	12-42	Auskunft des Instituts für Bluttransfusionsmedizin am St.-Willibrord-Spital Emmerich-Rees, vom 24. 05. 1994
12-280	12-42	Zwischenbescheid und Unterlagen der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg — Klinikum, Institut für Immunologie, vom 19. 05. 1994
12-280 a	12-42	Ergänzende Auskunft der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg — Klinikum, Institut für Immunologie, vom 31. 05. 1994
12-281	12-42	Zwischenbescheid des Klinikums Karlsruhe, Institut für Transfusionsmedizin/Blutspendezentrale, vom 19. 05. 1994
12-281 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Klinikums Karlsruhe vom 01. 06. 1994
12-282	12-42	Zwischenbescheid des Städtischen Krankenhauses Heilbronn — Institut für Laboratoriumsmedizin vom 19. 05. 1994
12-282 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Städtischen Krankenhauses Heilbronn — Institut für Laboratoriumsmedizin vom 31. 05. 1994
12-283	12-42	Zwischenbescheid der Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung Transfusionsmedizin, vom 19. 05. 1994
12-284	12-30	Auskunft des Instituts für Exp. Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn vom 11. 05. 1994
12-284 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft des Instituts für Exp. Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn vom 20. 06. 1994
12-284 b	12-30	Ergänzungen zur Auskunft des Instituts für Exp. Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn vom 27. 09. 1994
12-285	12-39/ 12-42	Zwischenbescheid der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster — Institut für Transfusionsmedizin vom 20. 05. 1994
12-285 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster — Institut für Transfusionsmedizin vom 25. 05. 1994
12-286	12-42	Auskunft der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, vom 17. 05. 1994
12-287	12-42	Zwischenbescheid des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Köln vom 20. 05. 1994

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-287 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Köln vom 30. 05. 1994
12-288	12-42	Auskunft und Unterlagen des Kreiskrankenhauses Herford vom 24. 05. 1994 mit Spenderlisten
12-289	12-42	Zwischenbescheid des Blutspendedienstes im DRK Berlin vom 18. 05. 1994
12-289 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Blutspendedienstes im DRK Berlin vom 31. 05. 1994
12-289 b	12-42	Ergänzende Auskunft und Unterlagen des Blutspendedienstes im DRK Berlin vom 13. 06. 1994 mit Spenderlisten
12-290	12-30	Auskunft des Krankenhauses Bethesda Wuppertal vom 18. 05. 1994
12-290 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft des Krankenhauses Bethesda Wuppertal vom 17. 06. 1994
12-291	12-30	Auskunft der Städtischen Kliniken Dortmund vom 17. 05. 1994
12-291 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft der Städtischen Kliniken Dortmund vom 20. 06. 1994
12-292	12-30	Auskunft des Universitätskrankenhauses Eppendorf vom 18. 05. 1994
12-292 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft des Universitätskrankenhauses Eppendorf vom 27. 06. 1994
12-293	12-30	Auskunft des Klinikums der Universität Kiel, Allgemeine Innere Medizin, vom 16. 05. 1994
12-293 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft des Klinikums der Universität Kiel, Allgemeine Innere Medizin, vom 29. 06. 1994
12-294	12-42	Zwischenbescheid des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg vom 20. 05. 1994
12-295	12-42	Zwischenbescheid des Klinikums der Universität Mainz, Transfusionszentrale, vom 20. 05. 1994
12-295 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Universität Mainz, Transfusionszentrale, vom 30. 05. 1994 mit Spenderlisten
12-296		Handelsregisterauszug betreffend die Firma Medac GmbH
12-297	12-42	Auskunft und Unterlagen des Universitätsklinikums Essen — Institut für Transfusionsmedizin vom 24. 05. 1994
12-298	12-39	Auskunft des Kreiskrankenhauses Grünstadt vom 24. 05. 1994
12-299	12-42	Zwischenbescheid des Blutspende/Zentrallabors, Zentralkrankenhaus Reinkenheide, Bremerhaven, vom 18. 05. 1994
12-299 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Blutspende/Zentrallabors, Zentralkrankenhaus Reinkenheide, Bremerhaven, vom 25. 05. 1994
12-300	12-42	Zwischenbescheid der Freien Universität Berlin — Universitätsklinikum Rudolf Virchow vom 25. 05. 1994
12-300 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Freien Universität Berlin — Universitätsklinikum Rudolf Virchow vom 01. 06. 1994
12-300 b	12-42	Ergänzende Auskunft der Freien Universität Berlin — Universitätsklinikum Rudolf Virchow vom 29. 06. 1994
12-301		nicht vergeben
12-302	12-23	Schreiben des Zeugen Dr. H.H. Brackmann vom 11. 05. 1994 im Nachgang zu seiner Vernehmung
12-303	12-42	Auskunft und Unterlagen des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn vom 25. 05. 1994
12-304	12-30	Auskunft des Lukas Krankenhauses Bünde vom 20. 05. 1994
12-304 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft des Lukas Krankenhauses Bünde vom 16. 06. 1994
12-305	12-39	Auskunft der Dr. v. Ehrenwall'schen Klinik vom 20. 05. 1994
12-306	12-39	Auskunft der Privatklinik Bad Gleisweiler vom 20. 05. 1994
12-307	12-41	Auskunft der Städtischen Krankenanstalten Bielefeld vom 19. 05. 1994

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-308	12-39	Auskunft des Kreiskrankenhauses Kandel vom 19. 05. 1994
12-309	12-42	Auskunft und Unterlagen der Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung für Transfusionsmedizin, vom 20. 05. 1994 mit Spenderlisten
12-310	12-30	Auskunft des Universitätsklinikums Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin vom 19. 05. 1994
12-310 a	12-30	Zwischenbescheid des Universitätsklinikums Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin vom 09. 09. 1994
12-310 b	12-30	Ergänzende Auskunft des Universitätsklinikums Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin vom 30. 09. 1994
12-310 c	12-30	Weitere ergänzende Auskunft des Universitätsklinikums Rudolf Virchow der Freien Universität Berlin vom 11. 10. 1994
12-311	12-42	Auskunft und Unterlagen des Diakoniekrankenhauses Schwäbisch Hall vom 17. 05. 1994
12-312	12-42	Auskunft und Unterlagen des Städtischen Klinikums — Blutbank, Braunschweig, vom 19. 05. 1994
12-313	12-42	Zwischenbescheid der Landeshauptstadt Stuttgart -Katharinenhospital vom 20. 05. 1994
12-313 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Landeshauptstadt Stuttgart — Katharinenhospital vom 01. 06. 1994
12-313 b	12-42	Ergänzende Unterlagen der Landeshauptstadt Stuttgart — Katharinenhospital vom 03. 06. 1994 mit Spenderlisten
12-314	12-42	Zwischenbescheid der Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg vom 20. 05. 1994
12-314 a	12-42	Auskunft und Unterlagen der Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg vom 20. 05. 1994
12-314 b	12-42	Ergänzende Auskunft und Unterlagen der Abteilung für Transfusionsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg vom 22. 06. 1994
12-315	12-30	Auskunft des Klinikums der Universität Marburg vom 20. 05. 1994
12-315 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft des Klinikums der Universität Marburg vom 14. 07. 1994
12-316	12-30	Auskunft der Stadt Nürnberg — Klinikum Süd vom 20. 05. 1994
12-316 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft der Stadt Nürnberg — Klinikum Süd vom 01. 07. 1994
12-317	12-42	Zwischenbescheid der Bioscientia Moers vom 24. 05. 1994
12-318	12-39	Auskunft des Krankenhauses Rockenhausen der Donnersbergkreis-Krankenhaus-GmbH vom 24. 05. 1994
12-319		Unterlagen des AOK Bundesverbandes, übersandt mit Schreiben vom 18. 05. 1994
12-320	12-41	Auskunft der Städtischen Krankenanstalten Krefeld vom 24. 05. 1994
12-321	12-39	Auskunft des St. Antonius-Krankenhauses Waldbreitbach vom 20. 05. 1994
12-322	12-42	Auskunft und Unterlagen der Abteilung für Transfusionsmedizin und Immunhaematologie der Universität Würzburg vom 19. 05. 1994
12-323	12-40	Auskunft und Unterlagen der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten vom 24. 05. 1994
12-323 a	12-40	Nachtrag und weitere Unterlagen der Deutschen Hämophiliegesellschaft vom 06. 06. 1994
12-323 b	12-40	Nachtrag und weitere Unterlagen der Deutschen Hämophiliegesellschaft vom 11. 08. 1994
12-324	12-42	Auskunft und Unterlagen des Herz- und Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen vom 24. 05. 1994
12-325		Prof. Dr. Gert Frösner, München, vom 25. 05. 1994: Schriftwechsel mit dem Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses (Teil A und Teil B)

Mat A	BB=12- ADrs=A	Inhalt
12-326	12-42	Auskunft und Unterlagen des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg — Blutspendedienst vom 25. 05. 1994
12-326 a	12-42	Ergänzende Auskunft des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg — Blutspendedienst vom 02. 06. 1994
12-327	12-41	Auskunft der MPA Pharma GmbH vom 18. 05. 1994
12-328	12-41	Auskunft der Seralc Pharma GmbH vom 25. 05. 1994
12-329	12-30	Zwischenbescheid der Universität Ulm — Medizinische Poliklinik vom 20. 05. 1994
12-329 a	12-30	Zwischenbescheid der Universität Ulm — Klinikum vom 11. 08. 1994
12-330	12-39	Auskunft des St. Elisabeth-Krankenhauses Lahnstein vom 24. 05. 1994
12-331	12-41	Auskunft des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe vom 24. 05. 1994
12-332	12-42	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Universität Marburg vom 24. 05. 1994
12-333	12-42	Zwischenbescheid des Blutspendedienstes des Allgemeinen Krankenhauses Harburg vom 25. 05. 1994
12-333 a	12-42	Auskunft und Unterlagen des Blutspendedienstes des Allgemeinen Krankenhauses Harburg vom 26. 05. 1994
12-334	12-39	Übersendungsschreiben des Ministeriums für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz vom 26. 05. 1994: Auskunft der Hufeland-Klinik Bad Ems
12-334 a	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 01. 06. 1994: Auskunft der Krankenhäuser Neue Privatklinik GmbH, Pirmasens; DRK-Krankenhaus Diez; Herz-Jesu Krankenhaus Dernbach; Ev. Krankenhaus Zweibrücken; Barmherzige Brüder Saffig; Pfalzklinik Landeck
12-334 b	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 06. 06. 1994: Auskunft des Hospitals zum Hl. Geist, Boppard
12-334 c	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 09. 06. 1994: Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses Hetzelstift Neustadt
12-334 d	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 14. 06. 1994: Auskunft und Unterlagen der Städtischen Krankenanstalten Idar-Oberstein GmbH und des St. Josef-Krankenhauses Bendorf
12-334 e	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 15. 06. 1994: Auskunft und Unterlagen des St. Elisabeth-Krankenhauses Wittlich und des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, Trier
12-334 f	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 23. 06. 1994: Auskunft und Unterlagen des St. Josef-Krankenhauses, Zell, und der Rheuma-Heilbad AG Bad Kreuznach
12-334 g	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 05. 07. 1994: Auskunft des Diakonie-Krankenhauses Ingelheim und der Diakoniegemeinschaft Paulinenstift, Nastätten
12-334 h	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 20. 07. 1994: Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Universitätsstadt Kaiserslautern
12-334 i	12-39	Übersendungsschreiben des Ministeriums für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz vom 27. 07. 1994: Auskunft der Diakonie-Krankenhäuser Bad Kreuznach und Simmern
12-335	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Klaus Kornfeld vom 26. 05. 1994
12-336	12-42	Zwischenbescheid der Medizinischen Hochschule Hannover — Blutbank vom 27. 05. 1994
12-336 a	12-42	Mitteilung der Medizinischen Hochschule Hannover — Blutbank vom 14. 06. 1994
12-336 b	12-42	Mitteilung der Medizinischen Hochschule Hannover — Blutbank vom 21. 06. 1994
12-337	12-42	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Stadt Ludwigshafen — Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie vom 24. 05. 1994
12-338	12-39	Auskunft des Städtisches Krankenhauses Baumholder vom 26. 05. 1994
12-339	12-39	Auskunft und Unterlagen des DRK-Krankenhauses Alzey-Worms vom 26. 05. 1994

Mat A	BB=12–ADrs=A	Inhalt
12-340	12-42	Auskunft und Unterlagen des Städtischen Krankenhauses Pforzheim, Institut für Transfusions- und Laboratoriumsmedizin vom 13. 05. 1994
12-340 a	12-42	Unterlagen des Städtischen Krankenhauses Pforzheim, Institut für Transfusions- und Laboratoriumsmedizin vom 24. 05. 1994 mit Spenderlisten
12-341	12-41	Stellungnahme der Rechtsanwälte Deringer u. a. vom 27. 05. 1994 für die Troponwerke GmbH & Co. KG
12-342	12-30	Auskunft der Ludwig-Maximilians-Universität München — Klinikum Innenstadt vom 24. 05. 1994
12-342 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft der Ludwig-Maximilians-Universität München — Klinikum Innenstadt vom 30. 06. 1994
12-343	12-23	Schreiben des Zeugen Prof. Dr. Wolfgang Schramm im Nachgang zu seiner Vernehmung
12-344	12-42	Auskunft und Unterlagen der Medizinischen Universität zu Lübeck vom 24. 05. 1994
12-345	12-39	Auskunft und Unterlagen der Universitätskrankenhauses Eppendorf vom 30. 05. 1994
12-346	12-41	Stellungnahme der Rechtsanwälte Harms und Melzer vom 27. 05. 1994 für die Firma Baxter Deutschland GmbH
12-347	12-41	Auskunft des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Oldenburg und Bremen vom 26. 05. 1994
12-347 a	12-41	Ergänzende Auskunft des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Oldenburg und Bremen vom 13. 06. 1994
12-348	12-42	Auskunft und Unterlagen des Kreiskrankenhauses Pinneberg — Blutspendedienst vom 25. 05. 1994
12-349	12-42	Auskunft und Unterlagen der Städtischen Krankenanstalten Blutspendedienst Bielefeld-Mitte vom 25. 05. 1994 mit Spenderlisten
12-350	12-39	Auskunft und Unterlagen des Evangelischen Krankenhauses Bad Dürkheim vom 25. 05. 1994
12-351	12-39	Auskunft und Unterlagen des Marienkrankenhauses Trier-Ehrang vom 27. 05. 1994
12-352	12-39	Auskunft des Neurologischen Landeskrankenhauses Meisenheim vom 25. 05. 1994
12-353	12-39	Auskunft und Unterlagen der Klinik Kessler-Handorn, Kaiserslautern vom 25. 05. 1994
12-354	12-39	Auskunft und Unterlagen des Stadtkrankenhauses Worms vom 25. 05. 1994
12-355	12-39	Auskunft der Klinik Lahnhöhe, Lahnstein, vom 27. 05. 1994
12-356	12-39	Auskunft und Unterlagen des St. Hildegardis-Krankenhauses Mainz vom 25. 05. 1994
12-357	12-39	Auskunft der Psychosomatischen Fachklinik Bad Dürkheim vom 30. 05. 1994
12-358	12-61	Mitteilung von Elmo Frhr. v. Schorlemer vom 30. 05. 1994 zur Zeugenvernehmung
12-359	12-41	Auskunft und Unterlagen der Firma medac GmbH vom 30. 05. 1994
12-360	12-40	Auskunft und Unterlagen des HUK-Verbandes e. V., Hamburg, vom 30. 05. 1994
12-361	12-41	Stellungnahme der Rechtsanwälte Rückel und Collegen vom 30. 05. 1994 für die Firma Immuno GmbH
12-362	12-40	Auskunft der Interessengemeinschaft Hämophiler e. V., Bonn, vom 29. 05. 1994
12-363	12-42	Auskunft und Unterlagen der Universität Hamburg — Universitätskrankenhaus Eppendorf vom 26. 05. 1994
12-364	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Wilhelm Weise vom 30. 05. 1994
12-365	12-41	Stellungnahme der Rechtsanwälte Prof. Dr. Hamm u. a. vom 30. 05. 1994 für die Firma Biotest Pharma GmbH
12-366	12-60	Erklärung von Egmont R. Koch vom 30. 05. 1994
12-367	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses Maria Hilf, Daun, vom 27. 05. 1994

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-368	12-41	Stellungnahme des Rechtsanwaltes Prof. Dr. Salditt vom 27. 05. 1994 für die Behringwerke AG
12-369	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses St. Elisabeth, Zweibrücken, vom 30. 05. 1994
12-370	12-39	Auskunft und Unterlagen des St. Nikolaus-Stiftshospital, Andernach, vom 27. 05. 1994
12-371	12-39	Auskunft und Unterlagen des Städtischen Krankenhauses Frankenthal vom 30. 05. 1994
12-372	12-30	Auskunft der Medizinischen Universitätsklinik I Köln vom 29. 05. 1994
12-372 a	12-30	Ergänzungen zur Auskunft der Medizinischen Universitätsklinik I Köln vom 14. 07. 1994
12-373	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses Maria Stern, Remagen, vom 26. 05. 1994
12-374	12-39	Auskunft der Vita Natura Privatklinik GmbH vom 27. 05. 1994
12-375	12-39	Auskunft und Unterlagen des Städtischen Krankenhauses Kemperhof, Koblenz, vom 31. 05. 1994
12-376	12-39	Auskunft und Unterlagen des St.-Elisabeth-Krankenhauses Rodalben (Pfalz) vom 31. 05. 1994
12-377	12-30	Auskunft der Medizinischen Hochschule Hannover, Abteilung Kinderheilkunde, vom 29. 05. 1994
12-378	12-42	Auskunft und Unterlagen des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Oldenburg und Bremen vom 01. 06. 1994
12-379	12-41	Auskunft des DRK-Blutspendedienstes Hessen vom 28. 05. 1994
12-380	12-39	Auskunft des Kneipp-Kurheims Friedrichsruhe vom 27. 05. 1994
12-381	12-41	Auskunft der Firma Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH vom 30. 05. 1994
12-382	12-39	Auskunft der Neurologischen Klinik Vallendar vom 30. 05. 1994
12-383	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Johanna L'age-Stehr vom 30. 05. 1994
12-384	12-58	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. H.D. Brede vom 01. 06. 1994
12-385	12-58	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Karl Überla vom 03. 06. 1994
12-386	12-41/ 12-42	Auskunft des DRK-Blutspendedienstes Land Brandenburg vom 01. 06. 1994
12-387	12-47	Übersendungsschreiben des BMG vom 01. 06. 1994: Akten zu den aus Regulierungsverfahren bekannt gewordenen HIV-Infektionen (Liste der Immuno GmbH)
12-387 a	12-47	Übersendungsschreiben des BMG vom 09. 06. 1994: Nachtrag von Materialien des BGA
12-387 b	12-47	Übersendungsschreiben des BMG vom 04. 07. 1994: Nachtrag weiterer Materialien des Arzneimittelinstitutes des BGA
12-388	12-42	Auskunft und Unterlagen des DRK-Blutspendedienstes Hamburg und Schleswig-Holstein vom 01. 06. 1994
12-389	12-42	Auskunft des DRK-Blutspendedienstes Mecklenburg-Vorpommern vom 01. 06. 1994
12-390	12-42	Auskunft und Unterlagen des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe vom 31. 05. 1994
12-391	12-42	Auskunft und Unterlagen des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg vom 01. 06. 1994
12-392	12-41	Auskunft des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg vom 01. 06. 1994
12-393	12-42	Auskunft des DRK-Blutspendedienstes Sachsen vom 01. 06. 1994
12-394	12-49	Übersendungsschreiben Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg, vom 03. 06. 1994: Krankenakte
12-394 a	12-49	Übersendungsschreiben Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hamburg, vom 06. 06. 1994: Röntgenbefund
12-395	12-50	Auskunft von Dr. Klara Tenner-Racz vom 31. 05. 1994

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-396	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses Maria Hilf, Bad Neuenahr-Ahrweiler, vom 01. 06. 1994
12-397	12-42	Auskunft der Stadt Neumünster — Friedrich-Ebert-Krankenhaus, Blutbank, vom 27. 05. 1994
12-398	12-39	Auskunft der Gali-Klinik Dr. Aschhoff, Edenkoben, vom 30. 05. 1994
12-399	12-41	Auskunft und Unterlagen der Firma Amersham Buchler GmbH & Co. KG vom 01. 06. 1994
12-400	12-39	Auskunft des Elisabeth-Krankenhauses Kirchen vom 01. 06. 1994
12-401		nicht vergeben
12-402	12-39	Auskunft des Cusanus-Krankenhauses Bernkastel-Kues vom 30. 05. 1994
12-403	12-39	Auskunft der Kamillus Klinik, Asbach/Westerwald, vom 31. 05. 1994
12-404	12-58	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Helmut Göing vom 01. 06. 1994
12-405	12-41	Auskunft des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes vom 30. 05. 1994
12-406	12-39	Auskunft und Unterlagen des St. Elisabeth Krankenhauses Mayen vom 24. 05. 1994
12-407	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Uwe Wolff vom 31. 05. 1994
12-408	12-39	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz vom 31. 05. 1994
12-409	12-41	Auskunft und Unterlagen der Kliniken der Stadt Wuppertal vom 30. 05. 1994
12-410	12-41	Stellungnahme der Rechtsanwälte Deringer u. a. vom 01. 06. 19941 für die Armour Pharma GmbH
12-411	12-41	Stellungnahme Alpha Therapeutic GmbH vom 06. 06. 1994
12-412	12-39	Auskunft und Unterlagen des DRK-Krankenhauses Westerwald, Hachenburg, vom 03. 06. 1994
12-413	12-58	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Reinhard Kurth vom 03. 06. 1994
12-414	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Axel Thiele vom 31. 05. 1994
12-415	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Joachim Welz vom 02. 06. 1994
12-416	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Hermann Josef Pabel vom 06. 06. 1994
12-417	12-42	Auskunft und Unterlagen des DRK-Blutspendedienstes des Landesverbandes Rheinland-Pfalz vom 01. 06. 1994
12-418	12-41	Auskunft und Unterlagen des Katharinenhospitals der Landeshauptstadt Stuttgart — Zentralinstitut für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst vom 01. 06. 1994
12-419	12-39	Übersendungsschreiben der Hessischen Staatskanzlei vom 31. 05. 1994: Auskünfte und Unterlagen hessischer Krankenhäuser
12-419 a	12-39	Übersendungsschreiben des Hessischen Ministeriums für Jugend, Familie und Gesundheit vom 01. 06. 1994: Auskünfte und Unterlagen weiterer hessischer Krankenhäuser
12-419 b	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 06. 06. 1994: Auskünfte und Unterlagen weiterer hessischer Krankenhäuser
12-419 c	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 13. 06. 1994: Auskünfte und Unterlagen von Marienkrankenhaus Kassel, Justizvollzugsanstalt Kassel, Wicker-Klinik Bad Wildungen, Psychiatrisches Krankenhaus am Meißner, Klinik Glückauf Bad Wildungen, Sonnenbergklinik Bad Sooden, Orthopädische Klinik Kassel
12-419 d	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 06. 07. 1994: Auskünfte und Unterlagen von Stadtkrankenhaus Korbach, DRK-Klinik Kaufungen, Städtisches Klinikum Fulda, Fachklinik Reddighausen, Kurhessisches Diakonissenhaus Kassel, Tinnitus Klinik, Arolsen, Vitalisklinik Bad Hersfeld, Klinik und Rehabilitationszentrum Lippoldsberg e. V., Fachklinik Der Fürstenhof Bad Wildungen
12-419 e	12-39	Übersendungsschreiben wie vor vom 20. 07. 1994: Auskünfte und Unterlagen von Krankenhäusern aus dem Regierungsbezirk Darmstadt

Mat A	BB=12– ADrs=A	Inhalt
12-420	12-42	Auskunft des Albertinen-Krankenhauses Hamburg vom 03. 06. 1994
12-421	12-39	Auskunft des DRK-Krankenhauses Neuwied vom 31. 05. 1994
12-422	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Montabaur vom 31. 05. 1994
12-423	12-41	Stellungnahme der Intersero GmbH vom 06. 06. 1994
12-424	12-39	Auskunft der Augusta Kurklinik, Bad Kreuznach, vom 31. 05. 1994
12-425	12-39	Auskunft der Klinik Bad Münster am Stein vom 31. 05. 1994
12-426	12-58	Persönliche Erklärung von Burkhard Sträter vom 03. 06. 1994
12-426 a	12-58	Persönliche Erklärung von Burkhard Sträter vom 27. 06. 1994: Ergänzung
12-427	12-41	Zwischenbescheid der Novo Nordisk vom 06. 06. 1994
12-427 a	12-41	Auskunft und Unterlagen der Novo Nordisk vom 08. 07. 1994
12-428	12-39	Auskunft und Unterlagen des Universitätskrankenhauses Eppendorf vom 30. 05. 1994
12-429	12-58	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Bernhard Schnieders vom 03. 06. 1994
12-430	12-30	Auskunft des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt vom 01. 06. 1994
12-431	12-58	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Alfred G. Hildebrandt vom 06. 06. 1994
12-431 a	12-58	Korrektur der persönlichen Erklärung von Prof. Dr. Alfred G. Hildebrandt vom 06. 06. 1994
12-432	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Gottfried Kreutz vom 05. 06. 1994
12-433	12-39	Auskunft der Klinik Dr. Külz, Bad Neuenahr-Ahrweiler, vom 01. 06. 1994
12-434	12-39	Auskunft und Unterlagen des St. Josef-Krankenhauses, Hermeskeil, vom 31. 05. 1994
12-435	12-58	Persönliche Erklärung von Prof. Dr. Manfred Steinbach vom 03. 06. 1994
12-436	12-44	Gutachten von Prof. Abraham Karpas vom 06. 06. 1994
12-437	12-42	Auskunft und Unterlagen des DRK-Blutspendedienstes Hessen vom 08. 06. 1994
12-438	12-39	Auskunft des Sanatoriums am Vogelstock vom 31. 05. 1994
12-439	12-54	Stellungnahme von Hildegard Rohder vom 20. 05. 1994 zur Beantwortung der Kleinen Anfrage (BT-Drs. 12/2323)
12-440	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Wolfgang Martin vom 06. 06. 1994
12-441	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Jürgen Beckmann vom 06. 06. 1994
12-442	12-39	Auskunft und Unterlagen des Brüderkrankenhauses St. Josef, Koblenz, vom 01. 06. 1994
12-443	12-39	Übersendungsschreiben der Freien und Hansestadt Hamburg, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, vom 02. 06. 1994: Auskünfte und Unterlagen von Hamburger Krankenhäusern
12-444	12-39	Auskunft der Senatsverwaltung für Gesundheit Berlin vom 04. 06. 1994 betreffend die Krankenhäuser des Landes Berlin
12-445	12-58	Persönliche Erklärung von Clemens Stroetmann vom 08. 06. 1994
12-446	12-39	Auskunft der BioMed-Klinik Bad Bergzabern vom 01. 06. 1994
12-447	12-39	Auskunft der Klinik Sonnenwende Bad Dürkheim vom 06. 06. 1994
12-448	12-39	Auskunft der Tagesklinik Ludwigshafen vom 06. 06. 1994
12-449	12-39	Auskunft des Städtischen Krankenhauses Pirmasens vom 06. 06. 1994
12-450	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses Marienhof, Koblenz, vom 06. 06. 1994
12-451	12-39	Auskunft und Unterlagen des Herz Jesu Krankenhauses Trier vom 07. 06. 1994
12-452	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses Elisabeth-Stiftung, Birkenfeld/Nahe, vom 07. 06. 1994

Mat A	BB=12–ADrs=A	Inhalt
12-453	12-42	Auskunft und Unterlagen des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes vom 07. 06. 1994
12-454	12-59	Auskunft von Prof. Dr. Gerhard Hunsmann, Deutsches Primatenzentrum, Abteilung für Virologie und Immunologie, vom 07. 06. 1994
12-455	12-42	Auskunft und Unterlagen des Blutspendezentrums Duisburg vom 06. 06. 1994
12-456	12-57	Übersendungsschreiben des BMG vom 10. 06. 1994: Akten zu sechs gerichtlichen Verfahren wegen der Geltendmachung von Staatshaftungsansprüchen
12-456 a	12-57	Auskunft des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte betr. der gerichtlichen Verfahren wegen der Geltendmachung von Staatshaftungsansprüchen
12-456 b	12-57	Ergänzende Auskunft des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte betr. der gerichtlichen Verfahren wegen der Geltendmachung von Staatshaftungsansprüchen
12-457	12-46	Übersendungsschreiben der Medizinischen Einrichtungen der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität vom 09. 06. 1994: Krankenakte des „Bonner Patienten"
12-458	12-58	Persönliche Erklärung von Günter Lewandowski vom 11. 06. 1994
12-459	12-39	Auskunft der Paracelsus Klinik Bad Ems vom 07. 06. 1994
12-460	12-63	Auskunft der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e. V. vom 09. 06. 1994
12-460 a	12-63	Auskunft und Unterlagen von Prof. Dr. med. Maurer vom 08. 06. 1994
12-461	12-39	Auskunft des St. Vincenz- und Elisabeth-Hospitals Mainz vom 08. 06. 1994
12-462	12-33	Auskunft der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 09. 06. 1994: 6 Berichte über HIV-Fälle aus den Jahren 1982 und 1983
12-463	12-58	Persönliche Erklärung von Dr. Meinrad A. Koch vom 12. 06. 1994
12-464	12-55	Stellungnahme und Unterlagen von Dr. Axel Thiele vom 02. 06. 1994 zur Beantwortung der Kleinen Anfrage (BT-Drs. 12/2323)
12-465	12-56	Antwort des Justizministers des Landes Nordrhein-Westfalen vom 14. 06. 1994: Strafakten der Staatsanwaltschaft Bonn (40 Js 1579/82) — VS-Vertraulich
12-466	12-41	Auskunft und Unterlagen der Pharmacia GmbH vom 16. 06. 1994
12-467	12-39	Auskunft des Ev. Elisabeth-Krankenhauses Trier vom 09. 06. 1994
12-468	12-44	Gutachten von Donald P. Francis vom 03. 06. 1994
12-469	12-39	Übersendungsschreiben des Ministeriums für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales des Saarlandes vom 13. 06. 1994: Auskünfte und Unterlagen von 18 saarländischen Krankenhäusern
12-469 a	12-39	Übersendungsschreiben des Ministeriums für Frauen, Arbeit, Gesundheit und Soziales des Saarlandes vom 30. 08. 1994: Auskünfte und Unterlagen von weiteren 7 saarländischen Krankenhäusern
12-470	12-42	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg vom 17. 06. 1994
12-471	12-39	Auskunft und Unterlagen der Krankenanstalt Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier, vom 08. 06. 1994
12-472	12-42	Übersendungsschreiben des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung Baden-Württemberg o. D.: Auskunft und Unterlagen der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit Spenderlisten
12-473	12-41	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Universität Gießen, Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin vom 13. 06. 1994
12-474	12-42	Auskunft und Unterlagen des Landkreises Ludwigburg, Krankenanstalten, vom 04. 05. 1994
12-475	12-39	Zwischenbescheid der Senatskanzlei der Freien Hansestadt Bremen vom 10. 06. 1994

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-475 a	12-39	Übersendungsschreiben der Senatskanzlei der Freien Hansestadt Bremen vom 18. 07. 1994: Auskünfte und Unterlagen der freigemeinnützigen Bremer Krankenhäuser
12-476	12-39	Auskunft des St. Josefskrankenhauses Dahn vom 17. 06. 1994
12-477	12-52	Auskunft der IMS GmbH — Institut für Medizinische Statistik vom 13. 06. 1994
12-478	12-39	Auskunft und Unterlagen der Diakonie-Anstalten Bad Kreuznach vom 10. 06. 1994
12-479	12-39	Auskunft der Lutrina-Klinik, Kaiserslautern, vom 08. 06. 1994
12-480	12-39	Auskunft des Bernhard-Nocht-Institutes für Tropenmedizin, Klinische Abteilung, Hamburg, vom 14. 06. 1994
12-481	12-61	von Karl-Hermann Schulte-Hillen bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-481 a	12-61	von Karl-Hermann Schulte-Hillen am 13. Oktober 1994 nachgereichte Unterlagen
12-482	12-30	Auskunft des Universitätsklinikums Essen vom 20. 06. 1994
12-482 a	12-30	Ergänzende Auskunft des Universitätsklinikums Essen vom 26. 07. 1994
12-483	12-39	Auskunft und Unterlagen des Vinzentius-Krankenhauses Landau vom 13. 06. 1994
12-484	12-44	gutachterliche Auskunft von Jean-Claude Chermann vom 21. 06. 1994
12-485	12-41	Auskunft und Unterlagen der AKZO, Organon Teknika vom 14. 06. 1994
12-486	12-39	Auskunft und Unterlagen des St.-Johannis-Krankenhauses Landstuhl vom 21. 06. 1994
12-487	12-41	Auskunft der Octapharma GmbH vom 17. 06. 1994
12-488	12-30	Auskunft der Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Universität Würzburg vom 21. 06. 1994
12-489	12-44	Mitteilung von Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann vom 22. 06. 1994
12-490	12-39	Auskunft und Unterlagen des DRK-Krankenhauses Neuwied vom 22. 06. 1994
12-491	12-39	Auskunft und Unterlagen des Staatsministeriums Baden-Württemberg vom 22. 06. 1994 betreffend 40 Krankenhäuser der Baden-Württembergischen Krankenhausgesellschaft sowie die Universitätskliniken
12-492	12-44	von Prof. Dr. Jean-Claude Chermann bei seiner Zeugenvernehmung übergebene Unterlagen
12-493	12-39	Auskunft des Hessischen Diakonievereins, Ev. Krankenhaus Traben-Trarbach vom 21. 06. 1994
12-494	12-23	Schreiben des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes vom 22. 06. 1994 betr. Protokoll der Zeugenvernehmung des DRK-Präsidenten
12-495	12-39	Auskunft und Unterlagen der Privatklinik Russischer Hof Bad Ems vom 21. 06. 1994
12-496	12-50	Auskunft des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, vom 05. 07. 1994
12-497	12-23	vom Zeugen Dr. Johann Eibl am 20. 06. 1994 im Rahmen des rechtlichen Gehörs übersandte Unterlagen
12-498	12-30	Zwischenbescheid des Zentralklinikums Augsburg, Kinderkliniken vom 20. 06. 1994
12-499	12-44	Gutachten von Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann vom 28. 06. 1994
12-500	12-45	Gutachten von Prof. Dr. Heiner Trobisch vom 27. 06. 1994 zu Stand und Entwicklung der Virusinaktivierungstechniken von Blutpräparaten
12-501	12-51	vom Zeugen Prof. Dr. Kurt Hausmann am 27. 06. 1994 im Rahmen des rechtlichen Gehörs übersandte Unterlagen
12-502	12-30	Auskunft des Herz- und Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen vom 20. 06. 1994
12-503	12-30	Auskunft des Instituts für Blutgerinnungswesen und Transfusionsmedizin, Universität Düsseldorf, vom 22. 06. 1994
12-503 a	12-30	Auskunft der Orthopädischen Klinik der Universität Düsseldorf vom 19. 07. 1994

Mat A	BB=12–ADrs=A	Inhalt
12-504	12-30	Auskunft der Georg-August-Universität Göttingen, Kinderklinik und Poliklinik vom 23. 06. 1994
12-505	12-41	Stellungnahme der Institut Merieux GmbH vom 29. 06. 1994
12-506	12-39	Auskunft des Städtischen Krankenhauses Landau/Pfalz vom 29. 06. 1994
12-507	12-39	Auskunft und Unterlagen des Krankenhauses Meisenheim vom 27. 06. 1994
12-508	12-39	Übersendungsschreiben der Bezirksregierung Arnsberg vom 28. 06. 1994: Auskünfte und Unterlagen der Krankenhäuser des Regierungsbezirkes Arnsberg
12-509	12-30	Auskunft von Dr. Joachim Mößeler, Dillingen, vom 26. 06. 1994
12-510	12-30	Auskunft des St. Bernward Krankenhauses, Hildesheim, vom 29. 06. 1994
12-511	12-30	Auskunft der Städtischen Kliniken Delmenhorst vom 28. 06. 1994
12-512	12-39	Auskunft des Diakonie-Krankenhauses Ingelheim vom 22. 06. 1994
12-513	12-39	Auskunft des Kreiskrankenhauses Großburgwedel vom 23. 06. 1994
12-514		Schreiben des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, vom 04. 07. 1994 betr. Untersuchung des Sternalpunktates
12-515		Schreiben des Zoologischen Instituts der Universität München vom 05. 07. 1994 betr. Untersuchung des Sternalpunktates
12-516	12-67	Gutachterliche Stellungnahme und Unterlagen des Zentralkrankenhauses Sankt Jürgen-Straße, Institut für Pharmakologie vom 04. 07. 1994
12-517	12-66	Auskunft und Unterlagen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker vom 06. 07. 1994
12-518	12-39	Auskunft der Landesversicherungsanstalt Rheinland-Pfalz, Mittelrhein-Klinik Bad Salzig, vom 06. 07. 1994
12-519		Schreiben des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, vom 07. 07. 1994 betr. Untersuchung des Sternalpunktates
12-520	12-65	Übersendungsschreiben des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 07. 07. 1994 mit Packungsbeilagen
12-520 a	12-65	Übersendungsschreiben des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 08. 07. 1994: Nachtrag der Firma Immuno
12-521	12-39	Auskunft und Unterlagen des St.-Vincentius-Krankenhauses Speyer vom 07. 07. 1994
12-522	12-39	Übersendungsschreiben der Staatskanzlei des Landes Nordrhein-Westfalen vom 11. 07. 1994: Auskünfte und Unterlagen von Krankenhäusern des Landes
12-522 a	12-39	Übersendungsschreiben der Staatskanzlei des Landes Nordrhein-Westfalen vom 10. 08. 1994: Auskünfte der Medizinischen Einrichtungen der Universität Münster und der Bezirksregierung Detmold
12-523	12-64	Rechtsgutachten des Max-Planck-Instituts vom 07. 07. 1994
12-524	12-30	Auskunft der Klinik mit Poliklinik für Kinder u. Jugendliche der Universität Erlangen-Nürnberg vom 11. 07. 1994
12-525	12-48	vom Zeugen Burkhard Sträter am 13. 07. 1994 im Rahmen des rechtlichen Gehörs übersandte Unterlagen
12-526		Schreiben des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, vom 12. 07. 1994 betr. Untersuchung des Sternalpunktates
12-527	12-68	Übersendungsschreiben des Präsidenten des Bundeskartellamtes vom 14. 07. 1994: Verfahrensakte B — 10 — 40/91
12-528	12-42	Auskunft und Unterlagen der Saarländischen Blutspendezentrale vom 15. 07. 1994 mit Spenderlisten
12-529	12-39	Auskunft und Unterlagen des Klinikums der Eberhard-Karls-Universität Tübingen vom 30. 06. 1994
12-530	12-30	Auskunft von Dr. med. Hermann Holzhüter, Bremen, vom 21. 07. 1994

Mat A	BB=12-ADrs=A	Inhalt
12-531	12-39	Auskunft der Landesversicherungsanstalt Rheinprovinz, Klinik Niederrhein vom 22. 07. 1994
12-532	12-39	Zwischenbescheid des Niedersächsischen Sozialministeriums vom 20. 07. 1994
12-532 a	12-39	Auskunft und Unterlagen des Niedersächsischen Sozialministeriums vom 08. 09. 1994 betreffend die Krankenhäuser des Landes Niedersachsen
12-533	12-61	Schreiben des Zeugen Knut Hansen vom 08. 08. 1994 und Überreichung von anläßlich seiner Vernehmung angekündigter Unterlagen
12-534	12-39	Auskunft des Landes Schleswig-Holstein vom 10. 08. 1994: Auswertung der Antworten von 83 Krankenhäusern
12-535	12-39	Auskunft des katholischen Krankenhauses im Siebengebirge, Königswinter, vom 17. 05. 1994
12-536		Schreiben des Zoologischen Instituts der Universität München vom 27. 09. 1994 betr. Untersuchung des Sternalpunktates
12-537		Schreiben des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, vom 04. 10. 1994 betr. Untersuchung des Sternalpunktates

4.2.4 Verzeichnis der Materialien, die ohne Beweisbeschluß vom Untersuchungsausschuß beigezogen wurden (Mat B)

Mat B	Inhalt
12-1	Bundesgesundheitsblatt 25, Nr. 12, Dezember 1982: Schnellinformation über unbekannte Krankheitserreger als Ursache von tödlich verlaufenden erworbenen Immundefekten.
12-2	Council of Europe, Committee of Ministers, Recommendation No. R (80)5
12-3	Council of Europe, Committee of Ministers, Recommendation No. R (81)14
12-4	Bundesgesundheitsamt: Ergebnisniederschrift der 27. Routinesitzung gemäß Stufenplan nach § 62 AMG 1976
12-5	Beschluß des Verwaltungsgerichts Berlin vom 15. 03. 1990 — Az.: VG 14 A 17.90, 18.90, 19.90
12-6	Beschluß des Oberverwaltungsgerichts Berlin vom 24. 07. 1990 — Az.: OVG 5 S 38.90
12-7	Unkorrigiertes Wortprotokoll der 55. Sitzung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages vom 03. 02. 1993: Anlage 1: Stellungnahmen zu dem Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit von: Prof. Dr. Hans A. Rosenthal Rechtsanwalt Dr. Jürgen Schacht Prof. Dr. Hans Egli Interessengemeinschaft Haemophiler e. V. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. Anlage 2: Stellungnahmen zu dem Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit von: Deutsches Rotes Kreuz Prof. Dr. Johanna L'age-Stehr Haemoplas GmbH Deutsche Aids-Hilfe e. V. Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. Anlage 3: Stellungnahmen zu dem Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit von: Prof. Dr. Wilhelm Weise Infratest Suisse, Gesundheitsforschung HUK-Verband Prof. Dr. Peter Hanfland

Mat B	Inhalt
	Anlage 4: Stellungnahmen zu dem Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit von: Prof. Dr. Wolfgang Schramm Dr. U.M. Moebius
	Anlage 5: Stellungnahme zu dem Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit von: Dr. Hans Hermann Brackmann
	Anlage 6: Stellungnahme von Prof. Dr. Erwin Deutsch zu einem Urteil des französischen Kriminalgerichts in Paris
	Anlage 7: Stellungnahme zu dem Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit von: Prof. Dr. Peter Hanfland
	Anlage 8: Stellungnahme zu dem Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit von: Prof. Dr. Meinrad Koch
	Anlage 9: Stellungnahme zur Aussage von Dr. Moebius vor dem Ausschuß für Gesundheit am 03. 02. 1993 von Behringwerke AG
	Anlage 10: Nachtrag von Rechtsanwalt Dr. Jürgen Schacht zu seiner Aussage vor dem Ausschuß für Gesundheit am 03. 02. 1993
	Anlage 11: Anmerkung zur Aussage eines Vertreters des DRK vor dem Ausschuß für Gesundheit am 03. 02. 1993 von der Immuno GmbH
12-8	Vermerk Sekretariat 3. UA vom 07. 12. 1993 zur Länderabfrage betreffend Einrichtungen der Länder, die Blutzubereitungen herstellen, einführen oder in den Verkehr bringen
12-9	Erster Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur HIV-Infektionsgefährdung vom 30. 11. 1992
12-10	Ergänzender Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur HIV-Infektionsgefährdung vom 07. 10. 1993
12-11	Schreiben des Bundesministers für Gesundheit an den Vorsitzenden des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages vom 26. 10. 1993:
	Anlage 1: Ergebnisprotokoll einer Besprechung mit dem DRK am 28. 09. 1993
	Anlage 2: Schriftverkehr mit Dr. Moebius vom November 1992 bis April 1993
12-12	Unkorrigiertes Wortprotokoll der 69. Sitzung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages vom 08. 10. 1993
12-13	Amtsblatt der EG Nr. L 181/44: Richtlinie des Rates vom 14. Juni 1989 u.a. zur Festlegung besonderer Vorschriften für Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Blutplasma (89/381/EWG)
12-14	Bekanntmachung der Empfehlungen des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutprodukten vom 07. 01. 1993
12-15	Antwort der Bundesregierung auf die schriftliche Frage des Abgeordneten Uwe Lambinus, SPD, zu Unternehmen in der Bundesrepublik Deutschland, in denen menschliches Blut bebzw. verarbeitet wurde bzw. wird (Bundestagsdrucksache 12/6346)
12-16	Zeitschrift AIDS 4/93
12-17	Bekanntmachungen des BGA: Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion (Bundesgesundheitsblatt 2/92)
12-18	A. L. Bloom: „Acquired Immunodeficiency Syndrome and other possible immunological disorders in european heamophiliacs", „The Lancet" vom 30. 06. 1984 mit deutscher Zusammenfassung der Kernaussagen
12-19	Gutachten Prof. Dr. Brüggemeier: Staatshaftung der Bundesrepublik Deutschland für Aufsichtsfehler des Bundesgesundheitsamtes im Zusammenhang mit HIV-kontaminierten Blutpräparaten in den Jahren 1983—1985

Mat B	Inhalt
12-20	Schlußbericht der Arbeitsgruppe „Blut und AIDS" des Eidgenössischen Departement des Innern, Schweiz
12-21	Prof. Dr. Wilhelm Weise: „Hepatitisübertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs", Bundesgesundheitsblatt 22, Nr. 6/7, vom 23. 03. 1979
12-22	Urteil des Landgerichts Bonn vom 02. 05. 1994 — Az: 9 0 323/93
12-23	Ausarbeitung Sekretariat des 3. UA (Dr. Roth) zum „Wissenschaftlichen Erkenntnisfortschritt über AIDS und HIV in den Jahren 1980—1985"
12-24	Urteil des Oberlandesgerichts Köln vom 10. 12. 1986 — Az: 26 U 32/86
12-25	Urteil des Bundesgerichtshofes vom 07. 07. 1994 — Az: III ZR 52/93
12-26	Gilbert M. Gaul, „Judge allows use of AIDS memo in hemophiliacs' suit" in: „The Philadelphia Inquirer", 16. 05. 1990

4.2.5 Zusammenstellung der Beweisbeschlüsse

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
1	2	Beiziehung der Akten der Staatsanwaltschaften Berlin und Bonn zu den Ermittlungsverfahren gegen den ehemaligen Präsidenten des BGA, Prof. Karl Überla, (1 Kap Js 399/87) und gegen den ehemaligen Abteilungsleiter im BMG, Prof. Manfred Steinbach, (60 Js 970/87)
2	7	Beiziehung der Akte der Staatsanwaltschaft Darmstadt betreffend das Ermittlungsverfahren gegen Fa. Biotest Pharma GmbH u. a. (18 Js 30036.6/91 a-e)
3	4	Beiziehung des gesamten Briefwechsels zwischen der Fa. Immuno und dem BMG sowie dem BGA in der Zeit vom 1.7. bis 31. 8. 1987 zum Thema PPSB und Virusinaktivierungsverfahren sowie aller weiteren Korrespondenzen mit dem BMG und dem BGA im Zusammenhang mit dem Briefwechsel zur Einleitung eines Stufenplanverfahrens wegen der Infektionsrisiken bei Non-Faktor VIII-Präparaten von der Fa. Immuno
4	5	Beiziehung des gesamten Briefwechsels zwischen der Fa. Behring und dem BGA in der Zeit von 1. 1. 1985 bis 31. 12. 1987 zum Thema PPSB einschließlich des Briefwechsels mit der Klinik in Mutlangen sowie der Unterlagen zur Eröffnung und Beendigung des vom BGA eingeleiteten Stufenplanverfahrens von der Fa. Behring
5	6	Beiziehung des gesamten Schriftwechsels der Fa. Biotest mit Landes- und Bundesbehörden sowie den am Stufenplan Beteiligten betreffend die Produktionscharge 1601089 sowie Beiziehung des gesamten Schriftwechsels mit den mit Produkten aus dieser Charge belieferten Plasmahändlern, aus dem Zeitpunkt und (kodierte) Namen der nachträglich serokonvertierten Spender ersichtlich werden, von der Fa. Biotest
6	1	Beiziehung der vollständigen Akten des BGA seit dem 1. 10. 1980 über Einleitung, Verlauf und Abschluß aller Stufenplanverfahren zu Faktor VIII- und Faktor IX-Präparaten sowie PPSB, über Maßnahmen zur Gefahrenabwehr bei Arzneimittelrisiken durch Fibrinogen und Fibrinkleber, durch Bluttransfusionen und Blutplasma und durch sonstige aus Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel, über Maßnahmen zum Ausschluß von Risikospendern und zu Virusinaktivierungsverfahren; Vorlage einer Liste der Empfänger der entsprechenden Bescheide mit einer Übersicht, welche Maßnahmen für welche Blutprodukte zu welchem Zeitpunkt in Kraft getreten sind
7	3	Bitte um Erstattung einer schriftlichen Auskunft über die Zeit ihrer Tätigkeit als Gesundheitsminister zur Vorbereitung der Beweiserhebung an Antje Huber, Anke Fuchs, Dr. Heiner Geißler, Prof. Dr. Rita Süssmuth, Prof. Dr. Ursula Lehr und Gerda Hasselfeldt
8	13	Aufforderung an das BMG und das BGA zur Erteilung einer Auskunft für den Zeitraum ab 1. 10. 1980 über bekannte, auch nicht anzeigepflichtige oder nicht genehmigungspflichtige Nebentätigkeiten von Mitarbeitern des Bereichs HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" und Darlegung gezahlter Geldmittel oder anderer geldwerter Leistungen sowie Auflistung unter Angabe der Empfänger über Zuwendungen von Unternehmen/Institutionen, die mit der Gewinnung, Verarbeitung, Veräußerung oder

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
		Anwendung von Blut und Blutprodukten tätig sind, sowie Auskunft über Zuwendungen von diesen Unternehmen an das BMG, das BGA oder seine Institute
9	14	Aufforderung an das BMG und das BGA unter Angabe der Gründe darzulegen, ob Mitarbeiter des BMG, des BGA und seiner Institute, die inhaltlich mit der Thematik HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" befaßt waren, nach dem 1. 10. 1980 versetzt wurden oder andere Aufgaben zugewiesen bekommen haben, diesen Bericht den betroffenen Mitarbeitern vorzulegen, die sich direkt und vertraulich an den 3. Untersuchungsausschuß wenden, wenn sie mit dem Bericht nicht einverstanden sind, sowie zu veranlassen, daß von allen früheren und derzeitigen Mitarbeitern des BMG, des BGA und seiner Institute aus dem Bereich HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" persönliche Erklärungen dem 3. Untersuchungsausschuß direkt und vertraulich zugeleitet werden, ob sie nach dem 1. 10. 1980 durch dienstliche Weisungen oder auf sonstige Weise daran gehindert worden sind, Informationen oder Kenntnisse, die zu einer anderen als der offiziell vertretenen Risikobewertung und damit zu anderen Maßnahmen geführt hätten, weiterzugeben
10	17	Beiziehung aller Organisationspläne, allgemeinen Dienstanweisungen und Verwaltungsvorschriften sowie aller Geschäftsverteilungspläne, die für die Mitarbeiter/Arbeitsbereiche, die mit der Thematik „Sicherheit von Blut und Blutprodukten" befaßt waren bzw. sind, für den Zeitraum ab dem 1. 10. 1980 gültig waren bzw. sind durch das BMG und das BGA (einschließlich der Institute); aus den Unterlagen muß erkennbar sein, welche Regelungen jeweils für welchen Zeitraum gültig waren bzw. sind
11	18	Ersuchen um schriftliche Auskunft der Staatsanwaltschaft Berlin, ob das Verfahren gegen Prof. Karl Überla (1 Kap Js 399/87) wieder aufgenommen oder ein neues Ermittlungsverfahren wegen Verstoßes gegen das AMG und andere Strafvorschriften eingeleitet worden ist, gegebenenfalls Mitteilung der bisherigen Ermittlungsergebnisse sowie vorhandener Beweismittel oder Übermittlung eines Aktendoppels, soweit dies ohne Gefährdung des Ermittlungszweckes möglich ist; sowie darüber, ob gegen andere Mitarbeiter des BGA und seiner Institute Ermittlungsverfahren wegen Verstoßes gegen das AMG und anderer Strafvorschriften laufen, gegebenenfalls mit der Mitteilung der Verfahren und der Personen, gegen die sich die Verfahren richten, und der bisherigen Ermittlungsergebnisse sowie vorhandener Beweismittel, oder Übermittlung eines Aktendoppels, soweit dies ohne Gefährdung des Ermittlungszweckes möglich ist
12	19	Beiziehung des gesamten Aktenvorgangs betreffend die Dienstaufsichtsbeschwerde des Blutspendedienstes der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen/Lippe vom 26. 6. 1984 gegen den Präsidenten des BGA vom BMG
13	1	Beiziehung sämtlicher Unterlagen des BMG, des BGA, seiner Institute sowie anderer Einrichtungen unter Aufsicht des BMG, zu deren Aufgaben die Beurteilung und/oder Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit für Menschen gehört, über die Einschätzung und Beurteilung der Risikolage HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten" seit dem 1. 7. 1982 bis 31. 12. 1985; ab dem 1. 1. 1986 ist das Auskunftersuchen beschränkt auf die spezifische Einschätzung und Beurteilung der Sicherheit von Blut und Blutprodukten; vorzulegen sind insbesondere: Dokumentationen der zugezogenen in- und ausländischen Publikationen in Fachzeitschriften, Protokolle und Vermerke über Sitzungen und Besprechungen, Dienstreiseberichte (In- und Ausland), dienstliche Vorlagen, Vermerke und Gegenvorstellungen, Weisungen, Entscheidungen und Schreiben aufsichtsführender bzw. vorgesetzter Stellen, Schriftwechsel und Besprechungen mit in- und ausländischen Sachverständigen, Ärzten, Arzneimittelherstellern, Blutspendediensten usw., Maßnahmen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Veröffentlichungen, Merkblätter usw. im Bundesgesundheitsblatt, Presseverlautbarungen des BMG und nachgeordneter Stellen zu HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten", Hinweise auf Arzneimittelrisiken, dienstaufsichtliche und sonstige Beschwerden zur HIV-Blutsicherheit
14	30	Schriftliche Auskunft unter Beifügung der entsprechenden, vollständigen Unterlagen durch BGA, Bundesärztekammer und den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. zu Zeitpunkt und Form der erstmaligen Information der Fachwelt und Öffentlichkeit über den Verdacht möglicher HIV-Infektionen durch Blut oder Blutprodukte und zur Gestaltung der Informationsarbeit mit wachsendem Kenntnisstand

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
15	21	Ersuchen an den Sachverständigen des Bundeskartellamts, Dieter Freitag, seine zur gemeinsamen Anhörung am 1. 12. 1993 mündlich abgegebene Stellungnahme zum Thema „Pharmapool — Entwicklung der Rückstellung für Großrisiken" als Sachverständigenbeweis schriftlich zuzuleiten
16	39	Ersuchen um schriftliche Auskunft der Staatsanwaltschaft Bonn, ob das Verfahren gegen den ehemaligen Abteilungsleiter im BMG, Prof. Manfred Steinbach, wieder aufgenommen oder ein neues Ermittlungsverfahren wegen Verstoßes gegen das AMG und andere Strafvorschriften eingeleitet worden ist und gegebenenfalls Mitteilung des Aktenzeichens, der bisherigen Ermittlungsergebnisse und der vorhandenen Beweismittel; Übersendung eines Duplikats, soweit dies ohne die Gefährdung des Ermittlungszwecks möglich ist, wird anheimgestellt
17	40	Erweiterung des Beweisbeschlusses 12—8: Aufforderung an das BMG, das BGA und die anderen, der Aufsicht des BMG unterstehenden sowie mitfinanzierten Institute (Georg-Speyer-Haus, Bernhard-Nocht-Institut, Forschungsinstitut Borstel, Heinrich-Pette-Institut) zur Erteilung einer Auskunft für den Zeitraum ab 1. 10. 1980 über bekannte, auch nicht anzeigepflichtige oder nicht genehmigungspflichtige Nebentätigkeiten von Mitarbeitern des Bereichs HIV/AIDS/„Sicherheit von Blut und Blutprodukten"
18	42	Erweiterung des Beweisbeschlusses 12—5: Beiziehung des gesamten Schriftverkehrs der Fa. Biotest Pharma GmbH mit den Plasmahändlern, die die Ausgangsplasmen zur Herstellung der Charge 1601089 geliefert haben, sowie aller Unterlagen über Erkenntnisse zur Anzahl und zu Ergebnissen der auf HIV getesteten Chargenempfänger
19	48	Einholung einer schriftlichen Auskunft des BGA unter Beifügung der entsprechenden Akten zur Risikoeinschätzung von Hepatitis B- bzw. Non A/Non B-Infektionen durch Gerinnungsfaktorkonzentrate seit Einführung der Hochdosistherapie für Hämophilie-Patienten, über die ergriffenen Maßnahmen zur Verminderung des Risikos von Hepatitis B- bzw. Non A/Non B-Infektionen durch Gerinnungsfaktorkonzentrate seit Einführung der Hochdosistherapie für Hämophilie-Patienten, über Konsequenzen nach dem Antrag auf, und Zulassung eines hitzeinaktivierten Faktor VIII-Präparates durch die Fa. Behring im Jahr 1981, über die Gründe zur Vorlage des vom BGA geforderten Erfahrungsberichts, dessen (interne) Beurteilung in Hinblick auf die Verbesserung der Virussicherheit betreffend Hepatitis B bzw. Non A/Non B, daraufhin vorgeschlagene und tatsächlich ergriffene Maßnahmen, über Folgerungen für die Verminderung des Risikos bezüglich anderer hitzelabiler Viren, insbesondere in Hinblick auf HIV, über die Erörterung der Erkenntnisse aus dem Erfahrungsbericht der Fa. Behring im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens, insbesondere, ob die Fa. Behring das Verfahren anderen Hersteller zur Verfügung stellen würde, und über Einflußfaktoren, die eine Umsetzung sicherheitsrelevanter Entscheidungen zu diesem Zeitpunkt verhinderten, über konsensfähige Ergebnisse, Konsequenzen und Umsetzung von Erkenntnissen des 1. Rundtischgesprächs im o. g. Stufenplanverfahren
20	21	Beiziehung der Akte beim Bundeskartellamt zu dem dort geführten Kartellverwaltungsverfahren gegen Anbieter von Faktor VIII-Konzentraten wegen des Verdachts des Mißbrauchs einer marktbeherrschenden Stellung nach § 22 Abs. 5 GWB (B3—432190-T-42/81)
21		Zeugenvernehmung von Betroffenen zum Untersuchungsauftrag, insbesondere zur haftungsrechtlichen Situation der infizierten Personen und ihrer Angehörigen sowie zu deren wirtschaftlicher und sozialer Absicherung (unter Ausschluß der Öffentlichkeit zum Schutz von Persönlichkeitsrechten der Zeugen gemäß § 171b GVG)
22	55	Zeugenvernehmung zu Erkenntnissen und Bewertungen der Übertragung von Virusinfektionen durch Non Faktor VIII-Präparate, insbesondere PPSB, vor und während des Stufenplanverfahrens vom 14. 11. 1983, zu Hinweisen auf Infektionen (HIV, Hepatitis) bei Non Faktor VIII-Präparaten bei Unternehmen, Anwendern und Behörden seit 1980, über Meldung, Analyse und Bewertung der Infektionsfälle durch PPSB bei Nicht-Blutern, zu Maßnahmen zum Patientenschutz und zur Arzneimittelsicherheit bei dem sich abzeichnenden Infektionsrisiko durch Non Faktor VIII-Präparate von Unternehmen, Anwendern und Gesundheitsbehörden, über Zeiträume zwischen Risikoerkennung und risikomindernden Maßnahmen, insbesondere in Hinblick auf die Stufenplanverfahren vom 14. 11. 1983, 4. 12. 1986 und 12. 8. 1987, über Anordnungen des Ruhens oder des Widerrufs von

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
		Zulassungen im Bereich der Non Faktor VIII-Präparate bzw. des Rückrufs von bestimmten Chargen sowie über die Behandlung von Informationen oder Meldungen über Virusinfektionen durch Non Faktor VIII-Präparate, insbesondere im Zeitraum von Oktober 1986 bis August 1987 von: Dr. Jürgen Beckmann, Prof. Dr. Helmut Göing, Dr. Roger Grase, Prof. Dr. Dieter Großklaus, Prof. Dr. Alfred G. Hildebrandt, Prof. Dr. Meinrad Koch, Prof. Dr. Gottfried Kreutz, Prof. Dr. Johanna L'age-Stehr, Prof. Dr. Manfred Steinbach, Clemens Stroetmann, Dr. Axel Thiele, Prof. Karl Überla, Dr. Wilhelm Weise, Dr. Wolfgang Faust, Dr. Ute Quast, Dr. Jürgen Schuster, Prof. Dr. Eilke B. Helm, Prof. Dr. Wolfgang Schramm, Dr. Schlomo Staszewski, Hans Hermann Alt, Dr. Martin Redenbacher, Herbert Stelz
23	54/56	Zeugenvernehmung über die vom BGA in der Zeit zwischen 1980 und 1985 ergriffenen Maßnahmen zum Schutz der Patienten vor Schäden durch Virusverunreinigungen von Gerinnungsfaktorkonzentraten, Analysen angesichts erster epidemiologischer Daten der CDC (USA), anderer europäischer Länder sowie der Bundesrepublik Deutschland zu ersten AIDS-Erkrankungs-/-Verdachtsfällen bei Empfängern von Gerinnungspräparaten und anderen Blutzubereitungen von Unternehmern, Anwendern und Gesundheitsbehörden, zu Maßnahmen zum Erkenntnisgewinn und zur Risikobewertung von ersten AIDS-Erkrankungen/-Verdachtsfällen unter den o. a. Patientengruppen, insbesondere durch Aufbau eines Informations- und Meldesystems und durch internationalen Zahlen-/Datenvergleich, über die Mißdeutung von Informationen oder Erkenntnissen über AIDS-Erkrankungen/-Verdachtsfälle bei den o. a. Patientengruppen und Auswirkungen auf die Einleitung risikomindernder Maßnahmen hinsichtlich der HIV-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte, insbesondere im Hinblick auf das 1983 eingeleitete Stufenplanverfahren, über die Berücksichtigung des neuesten Stands der Wissenschaft bezüglich der Infektionsgefährdung (Hepatitis, HIV) von Hämophilen durch nicht virusinaktivierte Gerinnungfaktorkonzentrate bei der Anhörung des Stufenplanverfahrens im November 1983, zur fehlenden Anordnung der Hitzeinaktivierung im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens, zum Einfluß des hohen Verbrauchs an Gerinnungspräparaten in Deutschland auf Maßnahmen des BGA im Rahmen des Stufenplanverfahrens und Alternativen, zur Verantwortung der Hersteller nicht inaktivierter Gerinnungskonzentrate, insbesondere Faktor VIII, nach Inverkehrbringen der ersten inaktivierten Konzentrate, spätestens ab 11/1983, zur Anordnung des HBc-Antikörpertests als Surrogattest zur Erkennung von Risikogruppen für Hepatitis, NonA/NonB-Infektionen/AIDS bei Blut- und Plasmaspendern nach der Stufenplananhörung, zum Einfluß der Widersprüche gegen die Bescheide im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens durch DRK-Landesverbände und andere pharmazeutische Hersteller sowie der Dienstaufsichtsbeschwerde des DRK gegen den Präsidenten des BGA und sonstige Einflußnahmen auf Maßnahmen im Rahmen des Stufenplanverfahrens, zu den Gründen, einen Importverzicht bzw. eine Importreduzierung einschließlich sog. Parallelimporte nicht in Erwägung zu ziehen, zur Ablehnung der vom BGA vorgeschlagenen Chargenprüfung durch das damalige BMJFG, zu den Gründen, weshalb spätestens Ende 1983 keine risikomindernden Maßnahmen für Blut und Blutprodukte außer Faktor VIII eingeleitet wurden, und weshalb das BGA im Merkblatt „Klinik und Therapie von Hämophilie A und B" keine Änderung der eingeschlagenen Therapie bei Hämophilen empfahl, von: Prof. Dr. Hans Egli, Dr. Johann Eibl, Dr. Bernd Eichmann, Dr. Jürgen Fischer, Dr. Gerhart Fürst, Prof. Dr. Helmut Göing, Dr. Roger Grase, Dr. Bernd-Justus Greif, Frau Prof. Dr. Eilke B. Helm, Prof. Dr. Meinrad Koch, Prof. Dr. Johanna L'age-Stehr, Prof. Dr. Eckart Lechler, Dr. Christian Lipinski, Dierk Meyer-Lüerßen, Prof. Dr. Hans D. Pohle, Dr. Fernand Ries, Prof. Dr. Klaus Schimpf, Prof. Dr. Wolfgang Schramm, Prof. Dr. Manfred Steinbach, Prof. Dr. Reiner Thomssen, Prof. Dr. Karl Überla, Prof. Dr. Wilhelm Weise, Botho Prinz zu Sayn Wittgenstein, Dr. Uwe Wolff
24	57	Beiziehung der Akten der Staatsanwaltschaft Frankfurt a. M. zu dem Ermittlungsverfahren gegen den Geschäftsführer der Fa. TAKEDA, Higuchi, u. a. (65 Js 45189.4/93), soweit sie die Nebentätigkeiten von Bediensteten des BMG und des BGA betreffen
25		Zeugenvernehmung des Vizepräsidenten des BGA, Dr. Joachim Welz, über Inhalt, Ablauf und Teilnehmerkreis der am 12. 4. 1994 stattgefundenen Besprechung im BGA, soweit sie untersuchungsrelevante Gegenstände betroffen hat
26	60	Vorlage einer namentlichen Auflistung durch das BMG zur Ergänzung der Berichte vom 20. 1. 1994 und vom 22. 3. 1994, aus der sich ergibt, welche derzeitigen und ehemaligen

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
		Bediensteten des BMG, des BGA und des Paul-Ehrlich-Instituts bei welchen Institutionen welche Nebentätigkeiten im einzelnen ausgeübt haben, welche Amtsaufgaben die jeweiligen Bediensteten seit dem 1. 10. 1980 ausgeübt haben und Angabe der Höhe für den durch die Nebentätigkeiten erlangten Betrag (der Beträge), wenn das Geld oder die geldwerten Leistungen insgesamt 5000,- DM pro Jahr übersteigen, und Mitteilung, wenn dem BMG hierüber keine Informationen vorliegen
27	61	Beiziehung der Personalakte des Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Dr. Reinhard Kurth, und der Hausanordnung 12/93 des BMG betreffend Nebentätigkeiten vom 13. 12. 1993 nebst Anlage
28	61 neu	Zeugenvernehmung des Bundesministers für Gesundheit, Horst Seehofer, MdB, zu Nebentätigkeiten des Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts für die pharmazeutische Industrie mit erheblichem Gesamtumfang, insbesondere für gutachterliche Tätigkeiten „Inaktivierung von Blutpräparaten", zur Patentanmeldung PEI/Prof. Dr. Kurth, zur Validierung des Verfahrens Biotest „Beta-Propriolakton" und zur Firmenberatung, zu weiteren Nebentätigkeiten von anderen Mitarbeitern des Ministeriums, des BGA und/ oder der zugehörigen Institute mit ebenfalls erheblichem Gesamtumfang, zu seiner Äußerung bei der Personalversammlung des BGA im ICC (Berlin) sowie zu eigenem Handlungsbedarf, um Interessenkollisionen zu unterbinden
29	62	Einholung einer schriftlichen Auskunft bei Prof. Dr. Wolfgang Schramm zur Therapie der Hämophilie in der Bundesrepublik Deutschland (alte Bundesländer einschließlich Berlin-West) von 1980 bis März 1994 über die Zahl der Patienten geordnet nach Hämophilie A und B, Zahl der anti-HIV-positiven Patienten, retrospektive Erkenntnisse über Serokonversions-Zeitpunkte hämophiler Patienten, Todesursachen und AIDS-Erkrankungen, Anzahl und Zeitpunkte von Serokonversionen bei Sexualpartnern von HIV-infizierten Hämophilen und Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung hämophiler Patienten in den Jahren 1974, 1984 und 1993
30	63	Einholung einer schriftlichen Auskunft bei den ärztlichen Leitern von 61 Hämophiliebehandlungseinrichtungen in den alten Bundesländern über die Zahl ihrer behandelten Patienten von 1980 bis 1993, aufgegliedert nach Hämophilie A und B in bestimmten Jahren, Zahl der Patienten von 1978 bis 1992 mit Hepatitis-Infektionen (HBV, HCV), HIV-Infektionen und die Anzahl der an die Arzneimittelkommission mitgeteilten Arzneimittelnebenwirkungen, Zahl der Hemmkörper-Patienten in bestimmten Jahren, Zahl der Patienten mit vorbeugender Dauersubstitution, Zeitpunkt der Umstellung auf ambulante Dauerbehandlung, Zahl der jährlich mit den Krankenkassen abgerechneten Faktor-„Einheiten" für bestimmte Jahre, Angabe der 1980 bis 1992 verordneten Faktorkonzentrate und der pharmazeutischen Unternehmer, Beginn der Chargen-Dokumentation, über die Aufklärung der Patienten im persönlich-ärztlichen Beratungsgespräch über das therapiebedingte AIDS-Risiko und entsprechende Dokumentation, über die Modifizierung der Blutertherapie 1983/1984/1985
31	64	Beiziehung von Unterlagen über die Entscheidung des Ausschusses für Untersuchungs- und Heilmethoden vom Februar 1981 zur Behandlung der Hämophilie und einer Stellungnahme zum Verständnis der Entscheidung im Hinblick auf § 182 RVO und auf § 193 Nr. 2 RVO i. d. F. des RehaAnglG vom 7. August 1974 durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung
32	65	Beiziehung des Statements über die Behandlung von Hämophilie A des Arbeitskreises „Hämophilie-Substitution" des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer mit Unterlagen über die Sitzungen vom 11.7., 3.10. und 21. 11. 1983 durch die Bundesärztekammer
33	69	Auskunftersuchen über die Zahlen der im Rahmen der Berufsordnung gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen in Bezug auf Hepatitis- (HBV, HNANB, HCV) und HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte in den Jahren 1978 bis 1992 sowie über Aus- und Bewertung dieser Meldungen durch die AKdÄ durch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
34	66	Beiziehung aller Unterlagen aus dem Bereich der Außenhandelsstatistik — Spezialhandel über Einfuhr und Ausfuhr von Blut und Blutzubereitungen, gegliedert nach Waren-

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
		nummern sowie Bestimmungs-/Ursprungsländern und Arten für die Zeit von 1980 bis 1992 durch das Statistische Bundesamt
35	67	Beiziehung des Schreibens von Prof. Dr. Hans Egli an Staatssekretär Prof. Dr. Wolters, BMJFG, vom 17. 10. 1979 über die ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung der Bluterkrankheit — hier: Direktbelieferung der Bluterkranken mit Plasmahochkonzentraten durch das Behandlungszentrum auf ärztliche Anordnung sowie Auskunft über eventuell zu dieser Problematik mit Prof. Dr. Egli geführte Gespräche mit Darlegung, welche Gründe zur Entsprechung des Anliegens geführt haben, unter Vorlage diesbezüglicher Akten durch das BMG
36	68	Beiziehung von Aktennotizen, Vermerken, Ausarbeitungen des Justitiars usw. über Besprechungen des BPI mit den Hämophilenverbänden zur Frage der Entschädigung HIV-infizierter Bluter, des Schreibens des Hauptgeschäftsführers Prof. Dr. Vogel vom 16. 3. 1982 an das BMJFG, Dr. Schubert, betr. Blutzubereitungen, Vorwurf der Plasmabeschaffung in Ländern der 3. Welt, der Resolution der Plasmapheresekommission vom 23. 11. 1982 zum Thema „Plasma aus Ländern der III. Welt" sowie des Schreibens des Hauptgeschäftsführers Prof. Dr. Vogel vom 4. 5. 1987 an den Geschäftsführer des AOK-Bundesverbandes zu dessen Schreiben vom April 1987 über Ausführungen in den „GKV-Arznei-Informationen", Nr. 4, April 1987, durch den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
37		Beiziehung der Akte des Landgerichts Kleve zu dem Zivilverfahren Innungskrankenkasse Kleve-Geldern gegen die Fa. Baxter Deutschland GmbH, Immuno GmbH, Armour Pharma GmbH, Behringwerke AG (4 O 211/89) sowie der Akte des Landgerichts Heidelberg zu dem Zivilverfahren AOK Mainz/Bingen gegen die Fa. Immuno (3 O 257/88), jeweils nebst Anlagen und Beiakten
38	70	Ersuchen um schriftliche Auskunft und Beiziehung von Unterlagen über den Herstellungszeitpunkt bestimmter Chargen des Gerinnungspräparates „Gerinnungsaktives Frischplasma", über Angabe der Blutspender, über den Zeitpunkt der letztmaligen HIV-negativen und der erstmaligen HIV-positiven Testung der Spender, über Zeitpunkt und Art der Kenntniserlangung der Spender als AIDS-Risikospender, über den Zeitpunkt des Ausschlusses von weiteren Spenden, über die Zugehörigkeit der Spender zu einer Risikogruppe, über Vorkehrungen und Spenderinformationen, um Risikospender auszuschließen, über Anzahl und Zeitpunkt weiterer Blutspenden dieser Spender vor und nach Testung bzw. Kenntniserlangung durch anamnestische und diagnostische Maßnahmen, über die Konservennummern der damit hergestellten Präparate, über Einrichtungen, an die und zu welchem Zeitpunkt die o.g. Präparate geliefert wurden, über die Unterrichtung der Käufer über die Serokonversion bzw. den Risikoverdacht, über HIV-Infektionen von Patienten durch Transfusion der DRK-Präparate, über das Bestehen einer Arzneimittelversicherung zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens der Präparate, über Inanspruchnahme der Versicherung durch HIV-Infizierte, durch den Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe
39	71	Amtshilfeersuchen an die Regierungschefs der alten Bundesländer einschließlich Berlin-West, die Leitungen der Krankenhäuser der Länder um schriftliche Auskunft und Vorlage von Unterlagen zu ersuchen über den Zeitpunkt, ab dem in den Krankenhäusern des Landes ausschließlich hepatitissichere Blutzubereitungen eingesetzt wurden, ab dem die Krankenhäuser bei planbaren Operationen zur Eigenblutspende raten, ab dem die Chargen-Nummern der verwendeten Blutzubereitungen dokumentiert werden, ob die Patienten vor Eingriffen mit möglichem Einsatz von Blutzubereitungen über Hepatitis-/HIV-Infektionsrisiken aufgeklärt worden sind und dies dokumentiert wurde, sowie über die Anzahl der festgestellten, angezeigten bzw. schadensregulierten Fälle von durch Blutzubereitungen verursachten Virusinfektionen seit dem 1. 10. 1980
40	72	Ersuchen um schriftliche Auskunft über die wesentlichen Umstände, die ausschlaggebend waren für die Vereinbarung der Abfindungsvergleiche mit den HIV-infizierten bzw. AIDS-kranken Blutern und ihren Angehörigen, durch den HUK-Verband e. V. und die Hämophilen-Verbände (Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten, Deutsche Hämophilieberatung — Beratung von Blutungskrankheiten und Interessengemeinschaft Hämophiler e. V.)

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
41	73	Ersuchen um schriftliche Auskunft an 44 pharmazeutische Hersteller (auch Parallelimporteure), aufgeschlüsselt jeweils nach Jahren, über die Plasmapheresestationen in den USA, von denen Plasma für 1980 bis 1986 in die Bundesrepublik Deutschland verbrachte bzw. im Inland hergestellte Blutzubereitungen bezogen wurde, gegebenenfalls Mitteilung von Bezugsquellen aus anderen Ländern und des Prozentsatzes der Deckung des Plasmabedarfs durch Importe, über Methoden und Verfahren zum Ausschluß von Risikospendern in den betreffenden US-Plasmastationen und inländischen Stationen 1980 bis 1986, über die Anzahl der „look-back"-Meldungen von Plasmastationen in den USA seit 1982 und Unterrichtung von Einrichtungen/Behörden in der Bundesrepublik Deutschland, über die Beurteilung des Hepatitis-AIDS-Risikos durch Blutzubereitungen im Herkunftsland der Blutplasmen (USA) durch die Forschungsabteilungen inländischer und ausländischer Tochterunternehmen und deren an die Unternehmensleitung unterbreiteten Anregungen/Empfehlungen bezüglich Produktsicherheit und Risikoinformation, über selbst oder durch zuständige Behörden veranlaßte Rückrufe 1980 bis 1986, über noch vorhandene Rückstellungen von Chargen der 1980 bis 1986 in den inländischen Verkehr gebrachten Faktorkonzentrate, über Kenntnisse betreffend Anzahl der durch seine Blutprodukte verursachten Hepatitis- bzw. HIV-Verdachtsfälle in der Bundesrepublik Deutschland mit gesicherter bzw. ungeklärter Kausalität 1980 bis 1993, die hauptsächlichen Gründe ungeklärter Kausalität, über die Anzahl der von 1980 bis 1993 der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigten Verdachtsfälle von Virusinfektionen (HBV, HCV, HIV), Anzahl der 1980 bis 1993 gerichtlich oder außergerichtlich schadensregulierten Fälle, über Bescheinigungen für die Plasmapheresestationen gem. § 72 Abs. 2 Nr. 2 AMG 1976 sowie Beiziehung von anonymisierten Listen der Spender und Angaben über Immunstatus/Krankheiten der Einzelspender, die 1981/ 1982/1983 in den USA Blut/Plasma gespendet haben, das in Chargen eingegangen ist, die in der Bundesrepublik Deutschland in den Verkehr gebracht worden sind, und der jeweiligen Packungsbeilagen und Kennzeichnungen der 1980 bis 1986 in der Bundesrepublik Deutschland in den Verkehr gebrachten Blutzubereitungen einschließlich Chargenbezeichnung
42	74	Ersuchen um schriftliche Auskunft des DRK sowie der staatlichen und kommunalen Blutspendedienste über Methoden und Verfahren zum Ausschluß von Risikospendern 1980 bis 1986, über die Anzahl der HIV-/HBV-, HCV-positiv getesteten bzw. als Risikospender erkannten Einzelspender und Unterrichtung von Einrichtungen/Behörden über den Kontaminationsverdacht, über die 1982 bis 1986 selbst oder durch zuständige Behörden veranlaßten Rückrufe, über Anzahl der Verdachtsfälle der Übertragung des Hepatitis-(HBV, HNANB, HCV) oder des HI-Virus durch Blut bzw. Blutplasmen, über Anzahl der (außer-) gerichtlichen Schadensregulierungen 1980 bis 1993 sowie Beiziehung von in den Jahren 1980 bis 1986 verwendeten Spender-Merkblättern und von (anonymisierten) Listen der Spender und Angaben über Immunstatus/Krankheiten der Einzelspender, die 1982 bis 1986 Blut und/oder Plasma gespendet haben, das in der Bundesrepublik Deutschland in den Verkehr gebracht worden ist
43		Zeugenvernehmung des Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Dr. Reinhard Kurth, über von diesem ausgeübte Nebentätigkeiten für die pharmazeutische Industrie, die in ihrer Gesamtvergütung die Größenordnung einer sechsstelligen Summe p.a. erreichen bzw. erreicht haben, insbesondere zu gutachterlichen Tätigkeiten „Inaktivierung von Blutpräparaten", Patentanmeldung PEI/Prof. Dr. Kurth, Validierung Verfahren Biotest „Beta-Propiolakton" sowie Firmenberatung
44	77	Einholung von Gutachten und Anhörung der Sachverständigen Dr. Donald Francis (Kalifornien), Prof. Dr. Jean-Claude Chermann (Marseille), Prof. Dr. Abraham Karpas (Cambridge), Prof. Dr. Helga Rübsamen-Waigmann (Leverkusen) über den Zeitpunkt, ab dem und aufgrund welcher fachlichen Erkenntnisse der Verdacht substantiiert begründet war, daß AIDS eine Infektionskrankheit ist, der vermutete Erreger durch Blut und Blutprodukte übertragbar und die primäre Ursache ein Virus ist, über den Zeitpunkt, ab dem sich die Virus-Hypothese für Wissenschaftler vom Fach zu hoher/an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verdichtet hatte, ab dem die Erkenntnisse über Natur, Eigenschaften und Wirkungsweise des Virus so fortgeschritten waren, daß der Erreger als T-Zell-zytopathisches Retrovirus mit langer Latenzzeit identifiziert war und spezielle virusinaktivierende Verfahren für sehr wahrscheinlich effektiv auch in Bezug auf den AIDS-Erreger zu halten waren, über den Zeitpunkt, ab dem der Nachweis von HIV-Antikörpern labormäßig darstellbar war und wie lange es gebraucht hätte

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
		— energische Anstrengungen und erforderliche Mittel vorausgesetzt — ein hinreichend zuverlässiges Verfahren für die Testroutine verfügbar zu machen, ob es noch Ende 1984 ernst zu nehmende fachwissenschaftliche Anhaltspunkte dafür gab, den Antikörper-Nachweis bei Personen ohne Krankheitserscheinungen als Beleg einer erworbenen Immunität zu deuten, oder ob es sehr viel wahrscheinlicher war, diese Personen als Virusträger anzusehen, sowie über den Zeitpunkt, seit dem es aufgrund der außerordentlichen genetischen Variabilität des Virus möglich ist, mittels Bestimmung seiner Gensequenzen gegebenenfalls festzustellen, daß eine/mehrere Person(en) von einer bestimmten Infektionsquelle infiziert worden ist/sind
45	78	Einholung eines schriftlichen Sachverständigengutachtens von Prof. Dr. med. H. Trobisch (Moers) über Stand und Entwicklung der Virus-Inaktivierungstechniken von Blutpräparaten — insbesondere zum Verfahren Faktor VIII „Pasteurisierung Behring HS" — in den Jahren 1980 bis 1984, zur beobachteten Virusabreicherung Hepatitis B, Hepatitis Non A/Non B, dem Plasma-Mehrbedarf, möglichen/beobachteten Nebenwirkungen (insbes. zur evtl. gesteigerten Gefahr der Hemmkörperbildung) unter Einbeziehung veröffentlichter Darstellungen der Fachliteratur 1980 bis 1984 und sonstiger Erfahrungen der klinischen Praxis
46		Beiziehung der kompletten Krankenakten, insbesondere der Neurologie und Hämatologie sowie der Sektionsprotokolle der Pathologie und Neuropathologie, eines 1982 verstorbenen Patienten
47	86	Beiziehung der dem BGA von der Fa. Immuno übermittelten Liste der 712 aus Regulierungsverfahren bekannt gewordenen HIV-Infektionen samt dazugehörigem Schriftwechsel einschließlich der internen Aktenvermerke und Notizen zwischen dem BMG, dem BGA und der Firma bis einschließlich Februar 1994 durch das BMG
48	81	Zeugenvernehmung von Burkhard Sträter zum Untersuchungsauftrag, schwerpunktmäßig, ob das BGA im Rahmen des 1983 eingeleiteten Stufenplanverfahrens alle gebotenen Maßnahmen zeitgerecht ergriffen hat, um Empfänger von Faktor VIII-Präparaten vor Schäden durch Virusverunreinigungen zu schützen
49	89	Beiziehung der vollständigen Original-Krankenakte eines 1983 verstorbenen Patienten, einschließlich des Röntgenbefundes und Röntgenbildes der Abdomenübersichtsaufnahme und des gastroenterologischen Konsiliarbefundes/-berichts, sowie aller diesen Patienten betreffenden internen und externen Korrespondenzen und Mitteilung, ob und gegebenenfalls wann seit 1982 aus welchem Anlaß und an wen die Krankenakten bzw. Teile davon im Original oder in Kopie außerhalb des Krankenhauses gegeben wurden, durch das Allgemeine Krankenhaus St. Georg in Hamburg
50	90	Ersuchen um schriftliche Auskunft über das Vorhandensein bioptischen Materials des 1983 im Krankenhaus verstorbenen Patienten und über die Untersuchung des Materials auf HIV bzw. HIV-spezifische Veränderungen an das Allgemeine Krankenhaus St. Georg (Pathologie) in Hamburg und die im Krankenhaus tätige Ärztin, Dr. Klara Racz
51	83	Zeugenvernehmung von Dr. Gertrud Skrandies, Prof. Dr. Kurt Hausmann, Dr. Randolf Reusse, Dr. Rolf Kuse zum Untersuchungsauftrag, schwerpunktmäßig, ob Informationen oder Erkenntnisse über AIDS-Erkrankungen/-Verdachtsfälle unter Hämophilie-Patienten in Hamburg, insbesondere des im Jahr 1983 verstorbenen Patienten, nicht oder nicht zutreffend analysiert sowie gemeldet worden sind
52	91	Ersuchen um schriftliche Auskunft über eventuelle Erhebungen aus den siebziger und/oder achtziger Jahren über den Verbrauch von PPSB-Einheiten („Internationale Einheiten"), gegebenenfalls im Wege einer Sondererhebung für das Jahr 1983, in der Bundesrepublik Deutschland an das Institut für Medizinische Statistik
53	92	Zeugenvernehmung des Attorney at Law Charles R. Kozak (USA) zum Ablauf der Diskussion wie auch zu gerichtlichen Verfahren und Entscheidungen zur AIDS-Gefährdung durch Blut und Blutprodukte in den Vereinigten Staaten von Amerika und zwecks Bestätigung der Authentizität zu übergebender Dokumente
54	93	Ersuchen um schriftliche Auskunft durch Frau Hildegart Rohder über die Erstellung einer Antwort der Bundesregierung auf eine Kleine Anfrage der SPD-Fraktion (BT-Drs. 12/2323), mit der Dr. Stockhausen betraut war, über Änderungen eines bereits geschrie-

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
		benen Entwurfs und deren Inhalt, über Anhaltspunkte, daß Dr. Stockhausen unter Druck stand, seinen ursprünglichen Entwurf zu ändern, über Äußerungen gegenüber Frau Rohder, daß die von ihm entworfene Antwort brisante Einzelheiten enthielt und gegebenenfalls welche, über Andeutungen, welche Personen im BGA oder außerhalb dadurch belastet würden und gegebenenfalls welche, über die Person, die mit der Fortführung der Arbeit von Dr. Stockhausen betraut wurde, über die weitere Beteiligung von Frau Rohder an der Fertigstellung der Antwort nach Dr. Stockhausens Tod, über die Person, an die der bis zu Dr. Stockhausens Tod bereits fertiggestellte Entwurf weitergegeben wurde, über die Existenz einer Fassung des von Dr. Stockhausen erstellten Entwurfs sowie über Kenntnisse, welche Teile der Antwort bis zur endgültigen Fassung von wem noch verändert wurden
55	94	Ersuchen um schriftliche Auskunft durch Dr. Axel Thiele über die Fortführung der Erstellung der Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der SPD-Fraktion (BT-Drs. 12/2323) nach dem Tod von Dr. Stockhausen, über die Person des Auftraggebers und desjenigen, der die Aufgabe von Dr. Stockhausen zu Ende geführt hat, über die bereits fertiggestellten Antworten und gegebenenfalls deren spätere Änderungen, über die zugrundeliegenden Unterlagen und Anweisungen, über Hilfestellung bei der Erstellung der Endfassung von Kollegen, Untergebenen oder Vorgesetzten, über Weisungen, Empfehlungen, bestimmte Änderungen vorzunehmen oder bestimmte Angaben zu ergänzen oder wegzulassen, über Änderungen von dritter Seite in der endgültigen Fassung durch andere Angehörige des BGA oder des BMG, zur Existenz von Entwürfen der Antwort, über die Mitnahme von Akten aus der Wohnung des Kollegen Dr. Stockhausen nach seinem Tod sowie über die Auswertung von Akten aus seinem Büro
56	95	Beiziehung der Akten der Staatsanwaltschaft Bonn aus dem Verfahren gegen den ehemalig am Bonner Behandlungszentrum angestellten Arzt, Dr. Etzel (KLs 40 Js 1579/82)
57	96	Ersuchen um schriftliche Auskunft durch die Bundesregierung über die gerichtlichen Verfahren, in denen Staatshaftungsansprüche wegen der Verunreinigung von Blutprodukten gegen die Bundesrepublik Deutschland geltend gemacht werden, und Vorlage der entsprechenden Prozeßakten
58	97	Aufforderung an namentlich genannte ehemalige oder derzeitige Mitarbeiter des BMG, BGA und PEI mitzuteilen, welche der detailliert aufgelisteten Nebentätigkeiten sie im Einzelnen während ihrer Amtszeit seit dem 1. 10. 1980 ausgeübt sowie welche Amtsaufgaben sie seit dem 1. 10. 1980 wahrgenommen haben und Angabe der jeweiligen Höhe des Betrages (der Beträge) in jedem Einzelfall, soweit sie für Nebentätigkeiten Geld oder geldwerte Leistungen von insgesamt über 5000,- DM pro Jahr erhalten haben, sowie anzugeben, ob und gegebenenfalls welche ihrer Dienstreisen in der Zeit ab 1980 von Firmen/Verbänden oder sonstigen nichtdienstlichen Stellen (mit-)finanziert wurden, und ob damit auch eine Finanzierung von Urlaubsreisen verbunden war, und gegebenenfalls, ob von einer Firma oder einem Verband unabhängig von einer Dienstreise eine Reise (mit-)finanziert wurde
59	98	Einholung einer schriftliche Auskunft von Prof. Dr. Gerhard Hunsmann (Deutsches Primatenzentrum, Abteilung für Virologie und Immunologie, Göttingen) über die früheste Möglichkeit, die/alle Blutspender in der Bundesrepublik Deutschland auf LAV/HTLV III zu testen, sowie über Erkenntnisse über Prävalenz und Korrelationen von LAV/HTLV III-Antikörpern bei verschiedenen Risikogruppen, insbesondere Hämophilen, und bei Blutspendern, und ob die Möglichkeit der Testung aufgezeigt worden ist und über sie Korrespondenzen und Gespräche geführt worden sind
60	99	Ersuchen um schriftliche Erklärung des Journalisten Egmont R. Koch, daß die vom ihm dem 3. Untersuchungsausschuß zur Verfügung gestellten US-Unterlagen mit den Dokumenten übereinstimmen, die ihm der in der Reportage „Gesucht wird . . . eine Blutspur" als Informant bezeichnete Mediziner übergeben hat
61	84	Zeugenvernehmung von Karl-Hermann Schulte-Hillen, Jürgen Gabbert, Elmo Freiherr v. Schorlemer, Prof. Dr. Hans-Rüdiger Vogel und Knut Hansen zum Untersuchungsauftrag, insbesondere zur haftungsrechtlichen Situation der infizierten Personen und ihrer Angehörigen sowie zu den Umständen der 1987 und 1988 vereinbarten Abfindungsvergleiche

BB 12–	zu ADrs.	Inhalt
62	88	Zeugenvernehmung von Dr. Katharina Focke, Antje Huber, Dr. Heiner Geißler, Prof. Dr. Rita Süssmuth und Horst Seehofer zum Untersuchungsauftrag
63	100	Ersuchen um schriftliche Auskunft durch die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte staatlicher und kommunaler Bluttransfusionsdienste e. V. über das Vorliegen von Erkenntnissen über die Rate HIV-positiver Blutspender und die Serokonversionszeitpunkte sowie über die Infektionswege seit 1. 10. 1980 bei ihr bzw. dem von ihr beauftragten Prof. Dr. Claus Maurer und über die Anzahl der von Blutspendeeinrichtungen weitergeleiteten Meldungen an die zuständigen Behörden
64	101	Ersuchen um Erstattung eines Rechtsgutachtens an das Max-Planck-Institut für ausländisches öffentliches Recht und Völkerrecht über die Auslegung des amerikanischen Arzneimittelrechts betreffend die Voraussetzungen für den Widerruf der Zulassung eines Arzneimittels im Verhältnis zu den Anforderungen an die Darlegungs- und Nachweislast der Behörde im deutschen Recht (AMG)
65		Aufforderung an das BGA, die Beipackzettel von im einzelnen aufgelisteten Faktor VIII-, Faktor IX- und PPSB-Präparaten der Firmen Armour, Behring, Immuno, Tropon und Travenol für die Jahre 1980 bis 1986 zur Verfügung zu stellen
66		Aufforderung an die Bundesvereinigung Deutscher Apothekenverbände, je einen Beipackzettel im einzelnen aufgelisteter Faktor VIII-, Faktor IX- und PPSB-Präparate der Firmen Armour, Behring, Immuno, Tropon und Travenol für die Jahre 1980 bis 1986 zur Verfügung zu stellen
67		Ersuchen um Erstellung eines Auszugs über alle in der „Roten Liste" der Jahre 1980 bis 1986 aufgeführten Faktor VIII-, Faktor IX- und PPSB-Präparate und eine Auswertung dahingehend, ob und gegebenenfalls auf welche Weise bei diesen Präparaten vor dem Hepatitis- und dem AIDS-Risiko gewarnt worden ist, unter Beifügung der Kopien der entsprechenden Seiten der „Roten Liste", nach Jahren geordnet, durch Prof. Dr. Schönhöfer, Zentralkrankenhaus St. Jürgen, Institut für Pharmakologie
68		Beiziehung der Akte zu dem Mißbrauchsverfahren nach § 102 Abs. 4 GWB gegen den „Pharma-Pool" (B 10—40/91)

4.2.6 Verzeichnis der vernommenen Zeugen und Sachverständigen

a) Zeugen, die vor dem Ausschuß in öffentlichen Sitzungen aussagten

Name	Vernehmungstermin	Protokoll
Alt, Hans Hermann	10. 05. 1994	28
Beckmann, Prof. Dr. Jürgen	11. 05. 1994	29
Brackmann, Dr. Hans-Hermann	05. 05. 1994	27
Egli, Prof. Dr. Hans	22. 04. 1994/05. 05. 1994	22/27
Eibl, Dr. Johann	29. 04. 1994	25
Eichmann, Dr. Bernd	22. 04. 1994	22
Fischer, Dr. Jürgen	04. 05. 1994	26
Focke, Dr. Katharina	16. 06. 1994	37
Freiherr von Schorlemer, Elmo	09. 06. 1994	36
Fürst, Dr. Gerhart	27. 05. 1994	33
Gabbert, Jürgen	09. 06. 1994	36
Geißler, Dr. Heiner	16. 06. 1994	37
Göing, Prof. Dr. Helmut	05. 05. 1994	27
Grase, Prof. Dr. Roger	29. 04. 1994	25
Großklaus, Prof. Dr. Dieter	11. 05. 1994	29
Hansen, Knut	09. 06. 1994	36
Hausmann, Prof. Dr. Kurt	08. 06. 1994	35
Helm, Prof. Dr. Eilke B.	22. 04. 1994/04. 05. 1994	22/26
Hildebrandt, Prof. Dr. Alfred G.	11. 05. 1994	29
Huber, Antje	16. 06. 1994	37
Koch, Prof. Dr. Meinrad	22. 04. 1994/04. 05. 1994	22/26
Kreutz, Prof. Dr. Gottfried	11. 05. 1994	29
Kurth, Prof. Dr. Reinhard	28. 04. 1994	24

Name	Vernehmungstermin	Protokoll
Kuse, Prof. Dr. Rolf	08. 06. 1994	35
L'age-Stehr, Prof. Dr. Johanna	22. 04. 1994/04. 05. 1994/ 10. 05. 1994	22/26/28
Lechler, Prof. Dr. Eckard	22. 04. 1994	22
Lipinski, Dr. Christian	22. 04. 1994	22
Meyer-Lüerßen, Dierk	04. 05. 1994	26
Pohle, Prof. Dr. Hans D.	22. 04. 1994	22
Quast, Dr. Ute	11. 05. 1994	29
Redenbacher, Dr. Martin	10. 05. 1994	28
Reusse, Dr. Randolf	08. 06. 1994	35
Ries, Dr. Fernand	22. 04. 1994	22
Sayn-Wittgenstein, Botho Prinz zu	20. 05. 1994	31
Schimpf, Prof. Dr. Klaus	29. 04. 1994	25
Schramm, Prof. Dr. Wolfgang	29. 04. 1994	25
Schulte-Hillen, Karl-Hermann	09. 06. 1994	36
Schuster, Dr. Jürgen	11. 05. 1994	29
Seehofer, Horst	28. 04. 1994/16. 06. 1994	24/37
Skrandies, Dr. Gertrud	08. 06. 1994	35
Staszewski, Dr. Schlomo	10. 05. 1994	28
Steinbach, Prof. Dr. Manfred	05. 05. 1994/11. 05. 1994	27/29
Sträter, Burkhard	27. 05. 1994	33
Süssmuth, Prof. Dr. Rita	16. 06. 1994	37
Thomssen, Prof. Dr. Reiner	04. 05. 1994	26
Überla, Prof. Dr. Karl	04. 05. 1994/05. 05. 1994	26/27
Vogel, Prof. Dr. Hans-Rüdiger	09. 06. 1994	36
Weise, Prof. Dr. Wilhelm	29. 04. 1994/05. 05. 1994/ 11. 05. 1994	25/27/29
Welz, Dr. Joachim	22. 04. 1994	22
Wolff, Prof. Dr. Uwe	04. 05. 1994	26

b) Zeugen, die vor dem Ausschuß in nichtöffentlichen Sitzungen aussagten

Name	Vernehmungstermin	Protokoll
B., J.	16. 03. 1994	17
F., R.	16. 03. 1994	17
F., R.	16. 03. 1994	17
F., U.	16. 03. 1994	17
G., T.	16. 03. 1994	17
Kozak, Charles R.	23. 06. 1994	39

Den mit Initialen aufgeführten Zeugen wurde vom Ausschuß die Wahrung ihrer Anonymität zugesichert.

c) Sachverständige

Name	Vernehmungstermin	Protokoll
Chermann, Prof. Dr. Jean-Claude	23. 06. 1994	39
Francis, Dr. Donald	23. 06. 1994	39
Karpas, Prof. Dr. Abraham	23. 06. 1994	39
Rübsamen-Waigmann, Prof. Dr. Helga	29. 06. 1994	41
Solheim, Prof. Dr. Bjarte G.	16. 02. 1994	13
Thiry, Prof. Dr. Lise	16. 02. 1994	13
Wahren, Prof. Dr. Britta	16. 02. 1994	13

4.2.7 Verzeichnis der Sitzungen

Sitzung	Datum	Sitzungsart	
01.	29. 10. 1993	öffentlich	Konstituierung
02.	11. 11. 1993	nichtöffentlich	Beratungssitzung
03.	25. 11. 1993	nichtöffentlich	Beratungssitzung
04.	01. 12. 1993	nichtöffentlich	Anhörung von Sachverständigen
05.	02. 12. 1993	nichtöffentlich	Beratungssitzung
06.	09. 12. 1993	nichtöffentlich	Beratungssitzung
07.	15. 12. 1993	nichtöffentlich	Beratungssitzung
08.	13. 01. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
09.	20. 01. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
10.	26. 01. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
11.	03. 02. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
		öffentlich	Anhörung der Bundesministerin der Justiz und des Bundesministers für Gesundheit
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
12.	09. 02. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
13.	16. 02. 1994	öffentlich	Anhörung von ausländischen Sachverständigen
14.	24. 02. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
15.	03. 03. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
16.	11. 03. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
17.	16. 03. 1994	nichtöffentlich	Zeugenvernehmung
18.	23. 03. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
19.	14. 04. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
20.	15. 04. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
21.	21. 04. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
22.	22. 04. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
23.	28. 04. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
24.	28. 04. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
		öffentlich	Zeugenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
		öffentlich	Zeugenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
25.	29. 04. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
26.	04. 05. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
27.	05. 05. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
28.	10. 05. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
29.	11. 05. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
30.	19. 05. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
31.	20. 05. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
32.	26. 05. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
33.	27. 05. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
34.	01. 06. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
35.	08. 06. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
36.	09. 06. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
37.	16. 06. 1994	öffentlich	Zeugenvernehmung
38.	17. 06. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
39.	23. 06. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
		öffentlich	Sachverständigenvernehmung
		nichtöffentlich	Beratungssitzung
		nichtöffentlich	Zeugenvernehmung
40.	24. 06. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
41.	29. 06. 1994	öffentlich	Sachverständigenvernehmung
42.	06. 07. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
43.	10. 08. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
44.	19. 10. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
45.	20. 10. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung
46.	21. 10. 1994	nichtöffentlich	Beratungssitzung

4.3 Anlagen

4.3.1 Chronologie der wichtigsten Ereignisse

Datum/Jahr	Ereignis
1948	Beschreibung eines Pasteurisierungsverfahrens für Albumin
27. 2. 1952	Einrichtung des Bundesgesundheitsamts (BGA) als selbständige Bundesoberbehörde unter der Fachaufsicht des jeweiligen für Gesundheit zuständigen Bundesministeriums
1958	Erstmalige Beschreibung des Kaltsterilisierungsverfahrens (Beta-Propiolacton und anschließende UV-Bestrahlung), das später bei PPSB-Präparaten der Fa. Biotest angewandt wurde, durch Lo Grippo
1960	Veröffentlichung von Erkenntnissen über die sog. Serumhepatitis-Übertragung durch Bluttransfusionen und Blutplasma im Merkblatt des BGA Nr. 21, Ausgabe 1960, in der auch Ratschläge zur Bekämpfung der Virushepatitis für Ärzte und Zahnärzte gegeben werden
1. 8. 1961	Inkrafttreten des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln
1968	Erstmalige Verabschiedung der Richtlinien zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion mit Vorschriften zur Verhinderung der Verseuchung von Blut mit Infektionskrankheiten, da inzwischen der Zusammenhang zwischen dem HBV und der durch Blut und Blutprodukte übertragenen sog. Serumhepatitis klar erkannt worden war
Anfang der 70er Jahre	Beginn der Therapie von Hämophilie-Patienten mit Faktor VIII-Hochkonzentraten
13. 12. 1972	Amtsantritt der Bundesgesundheitsministerin Dr. Katharina Focke
1973/1974	Gesetzgebungsverfahren zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, in dessen Verlauf sich hinsichtlich der Haftung für Arzneimittelschäden die Versicherungslösung zulasten einer Fonds-Lösung durchsetzt
1976	Zulassung des mit einem Kaltsterilisierungsverfahren (Betapropiolacton/UV-Behandlung) inaktivierten PPSB-Präparats „PPSB Konzentrat hepatitissicher, Biotest GmbH"
14. 12. 1976	Amtsantritt der Bundesgesundheitsministerin Antje Huber
1977	Verabschiedung der Richtlinien für Plasmapherese mit der Anordnung des Tests auf das Hepatitis B-Virus-Antigen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis Diese Anordnung wurde möglich, nachdem es gelungen war, das Oberflächenantigen sowie Antikörper gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus nachzuweisen und den Antikörper gegen das Hepatitis B-Virus-Coreprotein (Anti-HBc) zu testen, womit alle Hepatitis B-infizierten Personen diagnostiziert werden konnten.
1978	Erstmalige Anwendung des neuen hitzesterilisierten bzw. hepatitissicheren Produkts der Fa. Behring mit dem Namen „Faktor VIII-HS-Behringwerke" im Rahmen einer klinischen Studie
1978	Beginn des Trockeninaktivierungsverfahrens für das Behring-Präparat „Prothrombinkomplex PPSB 400", das sich in späteren Beobachtungen als nicht ganz virussicher herausstellte und das möglicherweise die HIV-Übertragung im sog. Mutlangen-Fall von 1986 verursacht hat
1. 1. 1978	Inkrafttreten des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, AMG
vor 1979	Auftreten erster vereinzelter AIDS-Fälle in Europa, die aber erst bei rückblikkender Betrachtung aufgrund der später eingeführten Definition diesem Krankheitsbild zugeordnet werden konnten

Datum/Jahr	Ereignis
23. 3. 1979	Veröffentlichung von Dr. Wilhelm Weise, Direktor des Robert-Koch-Instituts, im Bundesgesundheitsblatt 22 Nr. 6/7 mit dem Titel „Hepatitisübertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs" In dem Beitrag wird auf die Gefahr von Hepatitis-Infektionen durch Blut und Blutprodukte hingewiesen, und es werden verschiedene Empfehlungen hinsichtlich der Vermeidung dieser Infektionen und hinsichtlich der Nachmarktkontrolle gegeben.
1979/1980	Einführung von serologischen Nachweissystemen für das Hepatitis-B-Virus (Test auf Hepatitis-core (HBc) — Antikörper, Hepatitisoberflächen (HBs) — Antikörper und HBs-Antigen)
Anfang der 80er Jahre	Impfung aller Hepatitis-negativen Hämophilie-Patienten in Schweden und Bestrebungen nach einer nationalen Eigenversorgung mit Blut und Blutprodukten
1980—1985	Ausschließlicher Einsatz von aus einheimischen Spenden hergestellten Faktor VIII/IX-Präparaten in Belgien
1980	Veröffentlichung von Prof. Dr. Klaus Schimpf in den „Gelben Heften", in der die Langzeitwirkungen der chronischen Hepatitis umfassend anhand einer Studie dargestellt werden
1980	Veröffentlichung von N. Heimburger, H. Schwinn und R. Mauler in den „Gelben Heften", in der die Fortschritte bei der klinischen Studie zur Erprobung des HS-Präparats der Fa. Behring beschrieben werden
Oktober 1980	Veröffentlichung von U. Hasibe et al. in der Zeitschrift „Digestive Diseases and Science", in der eine umfangreiche Studie über Leberdysfunktionen bei multitransfundierten Hämophilen vorgelegt wird
1. 10. 1980	Installierung des sog. Stufenplanverfahrens zur Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel im AMG
3. 10. 1980	Zulassung des Präparats „Autoplex" der Fa. Travenol durch das BGA, das im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf die Gefahren einer Hepatitis-Infektion durch dieses Präparat hinweist
23. 10. 1980	Veröffentlichung von U. Sugg und W. Schneider im „Deutschen Ärzteblatt", die einen Übersichtsaufsatz zur Fortbildung über das Hepatitis-Risiko von Plasmaproteinpräparaten referieren
1981	Abschluß der nationalen Eigenversorgung mit Blut und Blutprodukten in Norwegen, nachdem 1980 mehrere Hepatitis-Infektionen bei Hämophilen, die Faktor VIII-Konzentrate aus den USA erhalten hatten, beobachtet wurden
5. 2. 1981	Zulassung des Präparats „Faktor VIII-HS Behring" durch das BGA mit der Auflage, nach zwei Jahren einen klinischen Erfahrungsbericht vorzulegen
5. 6. 1981	Erstmalige Beschreibung von Beobachtungen der seltenen Erkrankung Pneumocystis-carinii-Lungenentzündung bei 5 jungen Männern zwischen Oktober 1980 und Mai 1981 durch die amerikanische Seuchenüberwachungsbehörde, Centers for Disease Control (CDC) in der Zeitschrift „Morbidity and Mortality Weekly Report" (MMWR)
3. 7. 1981	Erstmalige Beschreibung der Beobachtung von Kaposi Sarkomen (in Zusammenhang mit Pneumocystis-carinii-Pneumonien und anderen schweren Infektionskrankheiten) unter homosexuellen Männern in New York und Kalifornien zwischen Ende 1978 und Anfang 1979 durch die CDC in der Zeitschrift MMWR
Juli 1981	Einsetzung einer Sondergruppe bei den CDC, die die Ausbreitung und die Ursachen der neu aufgetretenen Krankheitsbilder untersuchen soll (Task Force on Kaposi Sarkoma and Opportunistic Infections)
August 1981	Erste formelle Anfragen der CDC-Sondergruppe an staatliche Gesundheitsbehörden, um Meldungen über Verdachtsfälle zu erhalten
15. 9. 1981	Veranstaltung des ersten Workshop über Kaposi Sarkome beim National Institute of Health (NIH) durch die CDC-Sondergruppe zusammen mit Abteilungen des Nationalen Krebsinstituts
26. 9. 1981	Erster Bericht über Kaposi Sarkome unter homosexuellen Männern in Europa in der Zeitschrift „The Lancet", in dem über eine infektiöse Ursache spekuliert wird

Datum/Jahr	Ereignis
21. 10. 1981	Zulassung des Präparats „Faktor VIII Nordisk" der Fa. Nordisk durch das BGA, das im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf die Gefahren einer Hepatitis-Infektion durch dieses Präparat hinweist
22. 10. 1981	Zulassung des Präparats „Factorate HP" der Fa. Armour Pharma durch das BGA, das im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf die Gefahren einer Hepatitis-Infektion durch dieses Präparat hinweist
10. 12. 1981	Bericht über erste Fälle von Pneumocystis-carinii-Pneumonien unter Drogenabhängigen ohne jeglichen Kontakt zum Homosexuellen-Milieu in der Zeitschrift „The New England Journal of Medicine"
12. 12. 1981	Bericht über erste Fälle von Pneumocystis-carinii- und Zytomegalie-Virusinfektionen unter Homosexuellen in England mit Kontakten in die USA in „The Lancet"
1981/1982	Erfolgreicher Einsatz von sich auch zur Heimselbstbehandlung eignenden DDAVP-Präparaten im Rahmen klinischer Studien ohne größere Nebenwirkungen
24. 3. 1982	Zulassung des Präparats „Faktor VIII Konzentrat" der Fa. Behringwerke durch das BGA, das im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf die Gefahren einer Hepatitis-Infektion durch dieses Präparat hinweist
17. 4. 1982	Bericht über Fälle von Kaposi Sarkomen ohne US- oder „Poppers"-Verbindung unter französischen Homosexuellen in „The Lancet"
28. 4. 1982	Amtsantritt der Bundesgesundheitsministerin Anke Fuchs
21. 5. 1982	Bericht über persistierende, generalisierte Lymphadenopathie unter homosexuellen Männern in der Zeitschrift „MMWR" mit Darstellung des vorläufigen Ergebnisses der Beobachtungen, daß der Erkrankung an Kaposi Sarkom oder opportunistischen Infektionen unspezifische Krankheitsstadien, die sich in generalisierten Lymphknotenschwellungen, Fieber und Gewichtsverlust manifestieren, Monate bis Jahre vorausgehen können
Juni 1982	Bericht über eine lokale Häufung („Cluster") von Fällen mit Kaposi Sarkom und Pneumocystis-carinii-Pneumonie in der Zeitschrift „MMWR", wodurch sich die Hypothese, daß die aufgetretenen Erkrankungen durch ein infektiöses Agens verursacht werden, verdichtete
16. 7. 1982	Erster Bericht über Pneumocystis-carinii-Pneumonien bei 3 Personen mit Hämophilie A, die Faktor VIII-Hochkonzentrate erhalten hatten, in der Zeitschrift „MMWR", der den Verdacht stärkte, daß das Immunschwächesyndrom, ähnlich wie bei Hepatitis B, durch ein infektiöses Agens und damit auch durch Blut und Blutprodukte übertragen wird
September 1982	Übersichtsaufsatz über die mögliche(n) Ursache(n) des erworbenen Immundefizienz-Syndroms in der Zeitschrift „JAMA", in dem als mögliche Ursache für die beobachteten Erkrankungen ein Virus diskutiert wird
Oktober 1982	Erster Bericht über einen Transfusions-AIDS-Fall bei einem 20 Monate alten Kind in der Zeitschrift „MMWR"
Oktober 1982	Erster Bericht über opportunistische Infektionen bei zuvor gesunden Frauen: Erstmanifestation einer ambulant erworbenen zellulären Immundefizienz durch Sexualkontakt mit an AIDS erkrankten Männern in der Zeitschrift „Annals of Internal Medicine"
4. 10. 1982	Amtsantritt des Bundesgesundheitsministers Dr. Heiner Geißler
15. 10. 1982	Übersichtsaufsatz über das GRID-Syndrom in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift", mit dem erstmalig über das zunächst GRID („Gay related Immuno Deficiency Syndrom") genannte und später in AIDS umbenannte Krankheitsbild berichtet wird und in dem bereits alle später relevanten Risikogruppen, einschließlich der Hämophilie-Patienten, genannt werden
November 1982	Erster Bericht über Pneumocystis-carinii-Pneumonien bei homosexuellen Männern in Deutschland durch Prof. Dr. E. B. Helm, Universität Frankfurt a. M., in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift"

Datum/Jahr	Ereignis
2. 11. 1982	1. Sitzung der von Prof. Dr. Schramm mit Schreiben vom 11. und 31. 12. 1981 angeregten ad hoc-Kommission zur „Standardisierung der Anwendung von Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten", deren Ziel ein Merkblatt mit Qualitätsanforderungen für Hersteller und Empfehlungen für rationale und rationelle Anwendung dieser Präparate sein sollte Bereits auf der ersten Sitzung wurde konstatiert, daß in der Bundesrepublik Deutschland weder die Risiken noch die Kosten eine Rolle zu spielen scheinen. Weitere Sitzungen, an denen auch Prof. Dr. Egli teilnahm, fanden am 8. 3. und 19. 9. 1983 statt.
6. 11. 1982	Erste Definition der später als AIDS bezeichneten Krankheit durch die CDC in der Zeitschrift MMWR: Ein Fall dieser Erkrankung liegt demnach vor, wenn eine Person entweder ein biopsiegeprüftes Kaposi Sarkom oder eine biopsie- bzw. kulturgeprüfte lebensbedrohliche opportunistische Infektion hat, unter 60 Jahre alt ist und keine Vorgeschichte einer zugrundeliegenden immunsupressiven Erkrankung oder Therapie hat. (Zu beachten ist, daß diese Definition im Laufe der Zeit durch die Aufnahme weiterer Krankheiten in die Definition aktualisiert wurde.)
12. 12. 1982	Schnellinformation über den aktuellen Sachstand im Hinblick auf den unbekannten Krankheitserreger als Ursache des tödlich verlaufenden erworbenen Immundefekts im Bundesgesundheitsblatt, die die deutsche Ärzteschaft darüber informieren soll, daß als wahrscheinliche Ursache der Erkrankung ein unbekanntes infektiöses Agens in Betracht kommt, das ähnlich wie das Hepatitis B-Virus übertragen wird, und daß Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten zu den Risikogruppen gehören
13. 12. 1982	Zulassung des einem Trockenhitzeinaktivierungsverfahren unterzogenen Präparates „Anti-Hämophilie-A-Faktor" der Fa. Travenol
17. 12. 1982	Erster Bericht über unerklärliche Immundefizienz und opportunistische Infektionen bei Kindern von an AIDS erkrankten Müttern in der Zeitschrift „MMWR"
Ende 1982/ Anfang 1983	Zeitpunkt, ab dem der begründete Verdacht besteht, daß die primäre Ursache von AIDS ein Virus ist
1983	Zulassung mehrerer — allerdings mit einem Trockenerhitzungsverfahren — inaktivierter Faktor VIII-Präparate weiterer Firmen durch das BGA
18. 2. 1983	Bericht über den unbekannten Krankheitserreger als Ursache von tödlich verlaufenden erworbenen Immundefekten im Deutschen Ärzteblatt mit dem in einem Bericht im Bundesgesundheitsblatt vom April 1983 wiederholten Hinweis, daß AIDS-Erfassungsbögen zum Melden von Verdachtsfällen beim Bundesgesundheitsamt angefordert werden können
März 1983	Vorlage des mit Zulassungbescheid vom 5. 2. 1981 angeordneten Erfahrungsberichts der Fa. Behring vom November 1982 beim BGA
März 1983	Bericht über behördliche Empfehlungen der CDC, von Blutspendeeinrichtungen und Hämophilieverbänden zur Prävention von AIDS in der Zeitschrift „MMWR", in dem auch auf die wahrscheinliche Übertragbarkeit von AIDS durch Blut und Blutprodukte sowie darauf hingewiesen wird, daß nach einhelliger Meinung Schritte eingeleitet werden müssen, um der Gefahr der Übertragung von AIDS durch Blut und Blutprodukte entgegenzutreten Spätestens ab diesem Zeitpunkt war der bereits seit Ende 1982 gehegte Verdacht begründet, daß AIDS auch durch Blut und Blutprodukte übertragen werden kann. Empfehlung, daß sich Spender mit einem AIDS-Risiko selbst von der Blutspende ausschließen, die Indikation für die Faktor VIII-Substitution sehr eng zu stellen, wählbare Operationen aufzuschieben und bei Transfusionspatienten zu Eigenblutspenden zu raten, anstelle von Hochkonzentraten Kryopräzipitate und für Patienten mit Hämophilie B anstelle von PPSB/Faktor IX-Präparaten frischgefrorenes Plasma zu verwenden, (teilweise auch) von der Hochdosistherapie abzugehen und nur bei Bedarf mit Blutgerinnungsmitteln zu substituieren.

Datum/Jahr	Ereignis
8. 3. 1983	Sitzung der Kommission „Standardisierung von Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten", in der über die möglichen Gefahren von AIDS-Übertragungen durch Faktor VIII-Konzentrate und über Maßnahmen zur Abwehr dieser Gefahren diskutiert wird
24. 3. 1983	Inkrafttreten der FDA-Empfehlungen: 1. Einrichtung eines Informationssystems, das Spender und Personen mit erhöhtem AIDS-Risiko ausschließt, 2. Schulung des Personals zur Erkennung von Frühsymptomen von AIDS, 3. Einführung der ärztlichen Untersuchung auf AIDS
13. 4. 1983	Bericht des BGA an das BMJFG über den Sachstand zu dem neuen Krankheitsbild AIDS
19. 4. 1983	Veröffentlichung über die Isolierung eines humanen T-Zell-Leukämievirus aus AIDS von R.C. Gallo in der Zeitschrift „Science", in der Dr. Gallo die These aufstellt, daß das HTLV als Ursache von AIDS in Betracht kommt
20. 4. 1983	Erste Sitzung der AIDS-Kommission des BGA, in der Dr. Johanna L'age-Stehr über die neuesten epidemiologischen Daten aus den USA berichtet und darauf hinweist, daß sich die Bundesrepublik Deutschland in der epidemiologischen Lage New Yorks von 1981 befindet Auf der Sitzung werden auch zwei Verdachtsfälle von AIDS bei Hämophilen in Deutschland und ein Verdachtsfall aus den USA einer HIV-Infektion durch ein Faktor IX-Präparat geschildert.
26. 4. 1983	Vermerk von Prof. Dr. Göing (BMJFG) über eine Unterredung mit Prof. Dr. Steinbach (Abteilungsleiter im BMJFG), in dem er hinsichtlich der Übertragungsmöglichkeit bei Blutprodukten davon spricht, daß dies möglicherweise nur die Spitze eines Eisbergs wäre
30. 4. 1983	Schreiben von Dr. Ries, Arzt an der Universitätsklinik Bonn, an Dr. L'age-Stehr (BGA) in dem er auf einen möglichen AIDS-Fall eines Hämophilen aufmerksam macht mit dem Hinweis, daß beim Bonner Hämophiliezentrum (wegen seiner Größe) mit ähnlichen Fällen zu rechnen sei In einem Schreiben vom 16. 6. 1983 bittet Dr. L'age-Stehr um die Rücksendung eines beigefügten CDC-Erfassungsbogens für die Meldung von AIDS-Verdachtsfällen, den Dr. Ries nicht zurücksendet. Nach Rücksprache mit Dr. Brackmann vom Hämophiliezentrum Bonn ordnet Dr. Ries gegenüber Dr. L'age-Stehr in einem Telefongespräch den Patienten nicht mehr dem Krankheitsbild AIDS zu, was sich im nachhinein als falsch herausstellt.
Mai 1983	Bericht über Infektionen mit HTLV bei Patienten mit AIDS in der Zeitschrift „MMWR", in dem erstmalig über eine französische Forschergruppe berichtet wird, die ein HTLV-verwandtes Virus isoliert hat
20. 5. 1983	Bericht über die Isolierung eines T-lymphotropen (d.h. sich in T-Lymphozyten vermehrenden) Retrovirus von einem Patienten mit AIDS-Risiko in der Zeitschrift „Science" von der Gruppe von Wissenschaftlern um Luc Montagnier am Institut Pasteur in Paris, in dem die erste Isolierung des AIDS verursachenden Virus beschrieben wird
Mai/Juni 1983	Die Firmen Armour, Immuno und Travenol reichen Änderungsanzeigen zur Einführung von Inaktivierungsverfahren bei mehreren ihrer Faktor-Hochkonzentrate beim BGA ein
15. 6. 1983	Bericht des BGA an das BMJFG über AIDS-Fälle aus den Jahren 1982 und 1983 zur Weitergabe an das Europa-Regionalbüro der WHO mit zwei 1983 bekannt gewordenen Fälle von AIDS bei Hämophilen
18. 6. 1983	1. Rundtischgespräch über „AIDS, opportunistische Infektionen und Hämophilie" in Frankfurt a.M., bei dem vor allem die Fragen diskutiert werden, ob AIDS eine Infektionskrankheit ist, ob der Ausbruch der AIDS-Erkrankung allein durch die Infektion ausgelöst werden kann oder ob weitere Faktoren hinzukommen müssen und ob das Absinken der T4/T8-Ratio etwas über ein erhöhtes AIDS-Risiko aussagt Zu diesem Zeitpunkt sind zwischen 12 und 15 AIDS-Erkrankungen unter Hämophilen in den USA bekannt. Im Dienstreisebericht zu diesem Gespräch notiert Prof. Dr. Koch neben der Gefahr für Hämophilie A- auch die für Hämophilie B-Patienten.

Datum/Jahr	Ereignis
11. 7. 1983	Sitzung des Arbeitskreises des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, bei der in einem auf den weiteren Sitzungen am 3.10. und am 21. 11. 1983 erarbeiteten Statement angegeben wird, daß der Anteil der Hemmkörperpatienten unter Hämophilen, die keine inaktivierten Faktor VIII-Präparate erhalten haben, bei 15 % liegt und daß eine erhöhte Anzahl von Patienten mit Hemmkörperhämophilie unter Patienten, die mit Faktor VIII-HS der Fa. Behring substitutiert wurden, nicht festgestellt werden konnte
20. 7. 1983	Fernschreiben von Prof. Dr. Steinbach an BGA und PEI, in dem er um Prüfung bittet, ob wegen des Auftretens von AIDS in Zusammenhang mit Blut und Blutprodukten in den USA aus fachlicher Sicht die Voraussetzungen des § 5 oder § 6 Abs. 1 AMG erfüllt sind Daraufhin wird innerhalb des BGA angeregt, im Rahmen des Stufenplanverfahrens tätig zu werden.
12. 8. 1983	Schreiben des BGA-Präsidenten an das BMJFG (Antwort auf das Schreiben vom 20. 7. 1983), daß ein Einfuhrverbot derzeit nicht in Betracht gezogen wird
7. 9. 1983	Besprechung im BGA über die Gefährlichkeit von Blutzubereitungen
9. 9. 1983	Bericht über Aktualisierung der AIDS-Fallzahlen in den Vereinigten Staaten in der Zeitschrift „MMWR", in dem u.a. darauf hingewiesen wird, daß 1 % der AIDS-Patienten sich durch Bluttransfusionen angesteckt haben
13. 9. 1983	Besprechung im BGA unter Vorsitz des Präsidenten, in der die Prioritätenfolge festgelegt wird (erste Stelle: Faktor VIII-Konzentrate, zweite Stelle: andere Blutgerinnungs-Präparate, dritte Stelle: Bluttransfusionen [„kaum ein Risiko"]) und anläßlich derer die Gefahrenstufe II aufgerufen und das Stufenplanverfahren auf Faktor VIII-Konzentrate beschränkt wird
15. 9. 1983	Vorstellung des neuen, von ihnen „Lymphadenopathie-assoziiertes Virus" 1 (LAV 1) genannten Virus-Isolats auf der Konferenz von Cold Spring Harbour durch die französische Forschergruppe Die Bezeichnung geht darauf zurück, daß die Eigenschaften von dem bisher bekannten HTLV in der Weise abweichen, daß es nicht zu einer Vermehrung der T-Helferzellen, sondern zu einer Zerstörung dieser Zellen führt. (Weitere Veröffentlichungen der französischen Forschergruppe zur Rolle des neu isolierten Virus bei der Krankheit AIDS folgen im November 1983 und Februar 1984.)
26. 9. 1983	Einladungsschreiben des BGA an Pharmaunternehmen sowie die Blutspendezentralen des DRK und die Universitäten zur Sondersitzung am 14. 11. 1983 im Rahmen des Stufenplanverfahrens zur Abwehr von Arzneimittelrisiken, insbesondere Übertragung von AIDS durch Humanarzneimittel, unter Beifügung eines Fragenkatalogs mit der Bitte um schriftliche Stellungnahme bis zum 15. 10. 1983; Einladungen auch an die Mitglieder des Stufenplans In- und Ausland, an die Mitglieder der Zulassungskommission A für Medikamente, der AIDS-Kommission (29. 9. 1983) sowie auf Wunsch der Deutschen Hämophiliegesellschaft auch an Prof. Dr. Egli (10. 11. 1983) mit Anheimstellung der Teilnahme
Oktober 1983	14. Hämophilie-Symposium, auf dem die später auch auf der Stufenplansitzung am 14. 11. 1983 wiederholte Äußerung gemacht wird, daß ca. 90 % der in der Bundesrepublik Deutschland verabreichten Faktor VIII-Konzentrate aus den USA importiert werden
25. 10. 1983	Vorbereitungssitzung zur Stufenplansondersitzung am 14. 11. 1983, der eine Presseerklärung des BMJFG folgt, in der das Risiko einer Infektion mit AIDS durch Blut oder Blutprodukte als sehr gering eingeschätzt wird mit dem Schluß, daß die Vorsichtsmaßnahmen im Blutspendewesen keinen Anlaß zu Befürchtungen geben, daß sich AIDS über die üblichen Risikogruppen hinaus ausbreiten werde
25. 10. 1983	Schreiben der Fa. Immuno an das BGA mit dem Hinweis, daß eine Gefahr der AIDS-Übertragung neben Faktor VIII-Präparaten auch bei anderen aus Blut gewonnenen Arzneimitteln und Frischblut besteht, unter Bezugnahme auf den Bericht in der Zeitschrift „MMWR" vom 9. 9. 1983
14. 11. 1983	Sachanhörung/Stufenplansondersitzung zur Abwehr von Arzneimittelrisiken im Zusammenhang mit Faktor VIII-Präparaten (zu Ablauf und Inhalt der Sitzung vgl. Punkt 2.4.2.4.2 des Berichts)

Datum/Jahr	Ereignis
24. 11. 1983	Vermerk von Dr. Wolff (BGA), in dem er mögliche Maßnahmen als Ergebnis der Anhörung vom 14. 11. 1983 betreffend Spender, Plasma-Pool, Herstellungsverfahren sowie Faktor VIII-Aktivität festhält, die u. a. eine staatliche Chargenprüfung vorsehen
9. 12. 1983	Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer, 3 200 Einheiten Faktor VIII/kg Körpergewicht/Jahr/Patient (im Mittel 224 000 E/Jahr/Patient) nicht zu überschreiten
10. 12. 1983	Erster Bericht über einen im Jahr 1982 an AIDS verstorbenen Hämophilie A-Patienten in der Bundesrepublik Deutschland in der Zeitschrift „The Lancet"
14. 12. 1983	Zweiter Bericht über die Isolierung eines ungewöhnlichen, keine Ähnlichkeit mit dem HTLV aufweisenden und vom Autor C-LAV genannten Virus, produziert von kultivierten Zellen eines AIDS-Patienten, von Abraham Karpas in der Zeitschrift „Mol. Biol. Med."
1983/1984	Umstellung auf inaktivierte Faktor VIII-Präparate durch 12 Behandler von Hämophilie-Patienten
Ende 1983/ Anfang 1984	Zeitpunkt (spätestens ab Februar 1984), ab dem sich für Wissenschaftler vom Fach die Virus-Hypothese zu hoher/bis an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verdichtet hat
Januar 1984	Erster Bericht über AIDS bei der Ehefrau eines Hämophilen in der Zeitschrift „Annals of Internal Medicien", der den bereits 1982 gehegten Verdacht der Übertragungsmöglichkeit von AIDS von Hämophilen auf deren Ehefrauen im Wege des Sexualkontakts bestätigt Diese Annahme wird durch weitere Veröffentlichungen u. a. im Mai 1985 gestützt, so daß spätestens ab diesem Zeitpunkt davon ausgegangen werden muß, daß AIDS auch auf die Sexualpartner von Hämophilen übertragen werden kann
5. 1. 1984	Entwurf eines Maßnahmenkatalogs als Ergebnis der Anhörung am 14. 11. 1983 von Prof. Dr. Weise (BGA), der u. a. ebenfalls eine staatliche Chargenprüfung vorsieht und zu dem am 10. 1. 1984 Stellungnahmen von weiteren Mitarbeitern des BGA sowie am 17.1., 9.2. und 29. 2. 1984 Besprechungen erfolgen
26. 1. 1984	Besprechung zwischen dem Präsidenten des BGA und dem Präsidenten des DRK sowie weiterer DRK-Blutspendedienste mit dem Ziel, die Faktor VIII-Produktion aus in Deutschland gewonnenen Plasmen zu steigern, was seitens der Vertreter des DRK abgelehnt wird
Februar 1984	Veröffentlichung über Charakterisierung eines neuen menschlichen T-lymphotropen Retrovirus und seine mögliche Rolle bei AIDS von der Gruppe Montagnier in der Zeitschrift „Acquired Immune Deficiency Syndrome", in der die Bedeutung des Virus für AIDS nachgewiesen werden kann Spätestens ab diesem Zeitpunkt war LAV als die Ursache von AIDS nach Maßgabe der praktischen Vernunft bewiesen und auch gezeigt, daß das AIDS verursachende Virus ein T-Zell-zytopathisches Retrovirus mit langer Latenzzeit (Lentivirus) ist.
5. 3. 1984	Besprechungsvermerk von Dr. Stockhausen (BGA) über eine Unterredung unter Leitung des Präsidenten des BGA, in der von der Notwendigkeit einer staatlichen Chargenprüfung ausgegangen und als Termin für die Versendung der entsprechenden Bescheide der 26. 3. 1984 genannt wird
21. 3. 1984	Memorandum von Dr. Wolff (BGA) über eine staatliche Chargenprüfung, deren Effekt auf die Erhöhung der Sicherheit von Blutprodukten er bezweifelt
7. 4. 1984	Umfassende Veröffentlichung der Ergebnisse der französischen Forschergruppe über das neue LA-Virus in der Zeitschrift „The Lancet"
4. 5. 1984	Veröffentlichung über Nachweis, Isolierung und kontinuierliche Produktion von zytopathischen Retroviren (HTLV-III) von Patienten mit AIDS und Prä-AIDS von R. C. Gallo Nach diesem Beitrag veröffentlicht die Gruppe um Dr. Gallo zwei weitere Aufsätze in Folge über das neu isolierte, die Ursache für AIDS darstellende Virus, ordnet es der Familie der HTL-Viren zu und nennt es HTLVIII. Diese Zuordnung stellt sich später als falsch heraus, denn das AIDS-Virus gehört zur Gruppe der Lentiviren und nicht zu den HTL-Viren.

Datum/Jahr	Ereignis
16. 5. 1984	Stellungnahme der Fa. Behring an das BGA zur Sondersitzung am 14. 11. 1983 mit der Anregung, in dem Maßnahmenkatalog des Bescheids Virusinaktivierungsverfahren zu berücksichtigen
6. 6. 1984	Stellungnahme der Fa. Immuno an das BGA zur Sondersitzung am 14. 11. 1983 mit dem Hinweis darauf, daß der überwiegende Teil der pharmazeutischen Hersteller über Verfahren zur Inaktivierung von in Faktor VIII-Konzentraten enthaltenen Viren verfügt
8. 6. 1984	Endgültige Fassung des Stufenplanbescheids, dem eine „0. Fassung", eine „1. Fassung" im Januar 1984, ein „2. Entwurf" und ein 3. und 4. Entwurf im Mai 1984 vorausgingen und gegen den 26 von 32 Adressaten mit unterschiedlichen Begründungen Widerspruch einlegen (zum Inhalt des Bescheids vgl. Punkt 2.4.2.4.3 des Berichts)
26. 6. 1984	Dienstaufsichtsbeschwerde der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen/Lippe gegen den Präsidenten des BGA „wegen des Verdachts der ungesetzlichen Amtsführung durch gemeingefährliche und fachlich unqualifizierte Eingriffe in die gesundheitliche Versorgung der Bevölkerung", verbunden mit dem Antrag, den Bescheid vom 8. 6. 1984 aufzuheben
7. 7. 1984	Veröffentlichung über hohe Prävalenz des Lymphadenopathie-Virus (LAV) bei europäischen Hämophilen von der Gruppe Montagnier in der Zeitschrift „The Lancet", in der erstmalig festgestellt wird, daß Antikörper gegen das LAV nicht vor AIDS schützen, sondern vielmehr davon auszugehen ist, daß die betreffenden Personen Virusträger sind Dieser Veröffentlichung folgen weitere, diese Aussage bestätigende Artikel, so daß spätestens Ende 1984 keinerlei ernst zu nehmenden fachwissenschaftlichen Anhaltspunkte mehr dafür sprechen, den Antikörpernachweis bei Personen ohne Krankheitserscheinungen als Beleg einer erworbenen Immunität zu deuten, vielmehr man davon ausgehen muß, daß die betreffenden Personen Virusträger sind.
31. 8. 1984/17. 10. 1984	Stellungnahme von Prof. Dr. Göing (BMJFG) zur Dienstaufsichtsbeschwerde vom 26. 6. 1984, in der die erhobenen Vorwürfe zurückgewiesen werden
September 1984	Veröffentlichung der jährlichen Statistik über AIDS bei Hämophilen durch Prof. Dr. Landbeck, in der auch über AIDS bei Hämophilie B-Patienten berichtet und der Schluß gezogen wird, daß möglicherweise auch Faktor IX-Präparate eine Rolle spielen
17. 10. 1984	Telefongespräch des Vizepräsidenten des BGA Lewandowski mit dem Präsidenten des DRK, Botho Prinz zu Sayn-Wittgenstein, in dem sich dieser von der Dienstaufsichtsbeschwerde distanziert
1. 11. 1984	Erste Sitzung innerhalb des BGA zur Erörterung der Widersprüche gegen den Bescheid vom 8. 6. 1984, gefolgt von einer weiteren Sitzung am 12. 11. 1984
7. 11. 1984	Schreiben des BMJFG an die DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe, mit dem die in der Dienstaufsichtsbeschwerde vom 26. 6. 1984 geäußerten Vorwürfe gegen den Präsidenten des BGA zurückgewiesen werden
20. 11. 1984	1. Entwurf eines Widerspruchsbescheids
27. 11. 1984	Stellungnahme von Dr. Wolff (BGA) zum 1. Entwurf des Widerspruchbescheids mit dem Vorschlag einer Einschränkung der Anordnung eines Virusinaktivierungsverfahrens auf solche Produkte, die im Ausland hergestellt werden
4. 12. 1984	Stellungnahme von Prof. Dr. Koch (BGA) zum 1. Entwurf des Widerspruchsbescheids mit der Empfehlung, nur solche Verfahren anzuerkennen, von denen zu vermuten ist bzw. von den Herstellern behauptet wird, daß sie das Hepatitis B-Virus zerstören
12. 12. 1984	Zustellung der Widerspruchsbescheide an die Unternehmen mit Wirkung zum 1. 3. 1985 und Anordnung der sofortigen Vollziehung (zum Inhalt vgl. Punkt 2.4.2.4.5 des Berichts)
20. 12. 1984	Schreiben der Fa. Immuno an das BGA mit der Äußerung, daß die Einbeziehung von Faktor IX und PPSB in das Stufenplanverfahren erwartet wurde und für sinnvoll erachtet worden wäre

Datum/Jahr	Ereignis
1984/1985	Umstellung auf inaktivierte Faktor VIII-Präparate durch weitere 3 Behandler von Hämophilie-Patienten
1985	Einführung des Solvens-Detergens-Verfahrens, bei dem Viren mit einer Lipidkapsel mit einer fettlöslichen Chemikalie behandelt und so zerstört, Eiweiße hingegen kaum beschädigt werden
1985	Veröffentlichung über den im Jahre 1982 verstorbenen ersten AIDS-Patienten unter Hämophilen in der Bundesrepublik Deutschland von Dr. Ries in der Zeitschrift „Nervenarzt", nachdem er mehrfach — auch durch Prof. Dr. Egli — zur Überarbeitung angehalten worden war
14. 1. 1985	Zulassung des Präparats „Faktor IX" der Fa. Behring durch das BGA, das im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf die Gefahren einer Hepatitis-Infektion durch dieses Präparat hinweist
20. 2. 1985	Bescheid des BGA, mit dem das Inkrafttreten der Anordnung zur Laboruntersuchung betreffend LAV/HTLV III-Antikörpernachweis auf den 1. 10. 1985 verschoben wird
1. 3. 1985	Inkrafttreten von Teil A des Bescheids in der Form des Widerspruchsbescheids, u. a. Anordnung der Deklaration einer Gefährdung durch Hepatitis- und andere, unbekannte Erreger bei Faktor VIII-Präparaten in den betreffenden Packungsbeilagen
6. 6. 1985	Veröffentlichung der Verabschiedung der Ergebnisse der ad hoc-Kommission „Standardisierung der Anwendung von Faktor VIII- und Faktor IX-Konzentraten" im Bundesgesundheitsblatt Nr. 26, in der als Nebenwirkungen von den betreffenden Produkten die Transfusionshepatitis genannt wird und das Risiko einer Übertragung des AIDS-Erregers als sehr gering bezeichnet wird
1. 7. 1985	Inkrafttreten von Teil B des Bescheids in der Form des Widerspruchsbescheids, in dem u. a. das im ursprünglichen Bescheid enthaltene Mischungsverbot aufgehoben wird
23. 8. 1985	Anfrage von Dr. Stockhausen (BGA) an das RKI betreffend Erforderlichkeit von Maßnahmen im Hinblick auf andere Arzneimittel außer Faktor VIII (z. B. Faktor IX, PPSB), die Blut bzw. Blutbestandteile enthalten, zur Vermeidung der HIV-Infektionsgefahr durch solche Präparate
26. 9. 1985	Amtsantritt der Bundesgesundheitsministerin Prof. Dr. Rita Süssmuth
1. 10. 1985	Inkrafttreten der Anordnung eines HIV-Antikörpertests für Blutspender in der Bundesrepublik Deutschland
10. 10. 1985	Beantwortung der Anfrage von Dr. Stockhausen vom 23. 8. 1985 durch den Direktor des RKI, Prof. Dr. Weise mit der Mitteilung, daß auch für solche Präparate ein Warnhinweis vor entsprechenden Infektionen aufzunehmen ist
25. 11. 1985	Anforderung einer Prioritätenskala für die HIV-Infektionsgefahr bei anderen Präparaten, die Blut bzw. Blutbestandteile enthalten, an das RKI
Mitte der 80er Jahre	Erstmalige Möglichkeit, Nukleinsäure-Sequenzen von verschiedenen HIV 1-Isolaten festzustellen und miteinander zu vergleichen, mit dem Ergebnis, daß festgestellt werden kann, daß sich alle HI-Viren in ihren Sequenzen unterscheiden. Seither wird bei HIV nicht mehr von einem Virus gesprochen, sondern von einer Quasi-Spezies. Mit dieser Methode konnte nachgewiesen werden, daß das von Dr. Gallo als HTLV III publizierte Isolat identisch war mit dem LAV-Isolat, das die französische Forschergruppe 1983 dem Labor Gallo zu Zwecken des Vergleichs und der Bestätigung der eigenen Ergebnisse zugesandt hatte.
5. 4. 1986	Bericht über einzelne HIV-Kontaminationen in Faktor VIII-haltigen Humanarzneimitteln trotz Hitzbehandlung in der Zeitschrift „The Lancet"
September 1986	Veröffentlichung der Todesursachenstatistik bei Hämophilen von Prof. Dr. Landbeck mit dem Hinweis darauf, daß Faktor VIII- und Faktor IX-Präparate in gleichem Maße beteiligt sind, und der Forderung, deshalb auch Maßnahmen in Hinblick auf Faktor IX-Präparate zu ergreifen

Datum/Jahr	Ereignis
September 1986	Telefonische Mitteilung des sog. Mutlangen-Falls an Prof. Dr. L'age-Stehr (RKI) durch Prof. Dr. Helm (Universitätsklinik Frankfurt a. M.)
7. 10. 1986	Mitteilung von Prof. Dr. Koch (RKI) an das BGA über einen aus der Bundesrepublik Deutschland gemeldeten Verdachtsfall einer HIV-Infektion nach Verabreichung von PPSB
9. 10. 1986	Schreiben von Prof. Dr. Helm an Prof. Dr. L'age-Stehr, mit dem die Kasuistik des Mutlangen-Falls mitgeteilt wird, u. a. der Umstand, daß der Patient im August 1985 PPSB verabreicht bekommen hatte
13. 10. 1986	Übersendung der Kasuistik des Mutlangen-Falls an Dr. Stockhausen durch Prof. Dr. L'age-Stehr mit der Anregung, die Bedingungen für die Zulassung aller aus Blut hergestellten Präparate noch einmal zu überdenken
13. 10. 1986	Einleitung eines Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe I, zur Abwehr von Arzneimittelrisiken wegen des Verdachts von HIV-Kontaminationen von hitzebehandelten Faktor VIII-Konzentraten
26. 10. 1986	Schreiben von Prof. Dr. Landbeck an den Direktor des RKI, Prof. Dr. Weise, in dem er noch einmal eindringlich auf die Gefahren der AIDS-Übertragung durch Faktor IX-Präparate hinweist
25. 11. 1986	Schreiben von Dr. Staszewski (Universitätsklinik Frankfurt a. M.) an Prof. Dr. L'age-Stehr (RKI), in dem er mitteilt, daß der Verdacht, daß ein Präparat der Fa. Biotest die Infektion im Mutlangen-Fall verursacht hat, nicht aufrecht erhalten werden kann
2. 12. 1986	Meldung des Krankenhausapothekers (Mutlangen-Fall) an das BGA, daß es sich bei dem inkriminierten PPSB-Präparat um ein Präparat der Fa. Behring handelt
4. 12. 1986	Einleitung des Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe II, wegen des Mutlangen-Falls mit einem Telex an die Fa. Behring durch Dr. Stockhausen
9. 12. 1986	Erstes Schreiben der Fa. Behring an das BGA betreffend den Mutlangen-Fall mit der Mitteilung, daß wegen der Chargennummer des Präparats noch recherchiert werden muß
13. 12. 1986	Schreiben von Prof. Dr. Gert Frösner, Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Virologie des Max von Pettenkofer-Instituts, an die damalige Bundesgesundheitsminsterin Prof. Dr. Rita Süssmuth mit der Ankündigung von beabsichtigten Statements in Sendungen der ARD und des ZDF und der Empfehlung, in ihre Entscheidungen nicht nur den Sachverstand von Virologen, sondern auch von Epidemiologen einzubeziehen
17. 12. 1986	Schreiben von Prof. Dr. Deinhardt, Vorstand des Max von Pettenkofer-Instituts, an Prof. Dr. Gert Frösner, in dem der Autor dem Adressaten untersagt, ein für den Abend desselben Tages geplantes Interview mit dem Bayerischen Rundfunk zu geben
2. 2. 1987	Zweites Schreiben der Fa. Behring an Dr. Stockhausen (BGA) betreffend den Mutlangen-Fall, in dem mitgeteilt wird, daß genaue Angaben zu dem verwendeten Präparat nicht gemacht werden können, woraufhin das BGA seine Aktivitäten in der Sache ohne weitere Anstrengungen, insbesondere ohne eigene Ermittlungen anzustellen, einstellt
2. 2. 1987	Meldung einer weiteren HIV-Infektion nach Verabreichung von PPSB durch die Fa. Behring an das BGA, das auch daraufhin nicht aktiv wird
10. 2. 1987	Besprechung im Rahmen des am 13. 10. 1986 eingeleiteten Stufenplanverfahrens, anläßlich dessen Prof. Dr. L'age-Stehr mitteilt, daß es zu 5 Serokonversionen nach Anwendung von Faktor IX-Präparaten gekommen ist
28. 4. 1987	Vermerk von Prof. Dr. Steinbach (BMJFFG) mit der nicht zutreffenden Feststellung, daß in dem 1983/1984 durchgeführten Stufenplanverfahren ein Virusinaktivierungsverfahren für Faktor VIII-Präparate angeordnet worden ist
4. 5. 1987	Auf dem Vermerk vom 28. 4. 1987 aufbauende Pressemitteilung des BMJFFG, in der gegen das BGA und gegen Mitarbeiter des BMG erhobene Vorwürfe zurückgewiesen werden mit dem Hinweis darauf, daß bereits im Jahr 1984 bei der Herstellung der Präparate für Bluter virusinaktivierende Verfahren angewandt wurden und Bluter bei der Anwendung solcher Präparate nicht fürchten müßten, sich mit HIV zu infizieren

Datum/Jahr	Ereignis
27. 5. 1987	Abschluß des am 13. 10. 1986 eingeleiteten Stufenplanverfahrens mit dem Ergebnis, eine unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Virusinaktivierungsverfahren könne nicht festgestellt werden, weshalb kein Handlungsbedarf seitens des BGA gesehen wird
Juni 1987	Bekanntwerden eines weiteren Falls einer HIV-Infektion nach Verabreichung von PPSB in der Universitätsklinik Frankfurt a. M. mit anschließender Meldung an das BGA
1. 7. 1987	Schreiben der Fa. Immuno an Prof. Dr. Steinbach (BMJFFG) mit der Mitteilung, daß das Ergebnis des Stufenplanverfahrens vom 13. 10. 1986 in Fachkreisen „ungläubiges Kopfschütteln" verursacht habe, und dem Hinweis auf eine Veröffentlichung aus dem Jahr 1987, in der nachgewiesen wurde, daß die verschiedenen Inaktivierungsverfahren erhebliche Unterschiede in ihrer Wirksamkeit aufweisen Das Schreiben enthält auch die Frage, warum bislang noch kein Virusinaktivierungsverfahren angeordnet wurde, was auch für Faktor IX-Präparate mit vergleichbaren HIV-Infektionsraten wie Faktor VIII-Konzentrate gelte.
24. 7. 1987	Schreiben von Dr. Stockhausen (BGA) an die Fa. Immuno, in dem er um Belege für die gemachten Äußerungen bittet
13. 8. 1987	Antwortschreiben von der Fa. Immuno auf das Schreiben von Dr. Stockhausen, in dem auch auf das Angebot der Industrie anläßlich des ersten Stufenplanverfahrens hingewiesen und mitgeteilt wird, daß die Fa. Immuno wegen der beschriebenen Unterschiede in der Wirkungsweise der Inaktivierungsverfahren von sich aus auf Inaktivierung mit feuchter Hitze anstatt dem Trockenhitzeverfahren umgestellt habe
12./13. 8. 1987	Einleitung eines Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe I, betreffend die Abwehr von Arzneimittelrisiken durch HIV-Kontaminationen bei Blutgerinnungpräparaten außer Faktor VIII durch das BGA
23. 9. 1987	Schreiben von Prof. Dr. L'age-Stehr (RKI) an das Arzneimittelinstitut des BGA, in dem sie eindringlich vor den Gefahren durch PPSB-Präparate warnt und dringend die Einleitung von Maßnahmen zur Sicherheit der Patienten anregt
3. 10. 1987	Schreiben von Prof. Dr. L'age-Stehr (RKI) an den Präsidenten, die Rechtsabteilung und den Direktor des RKI sowie an das Arzneimittelinstitut des BGA mit dem Hinweis darauf, daß die „Rote Liste" 1985 und 1987 noch nicht inaktivierte PPSB-Präparate enthalte
11. 12. 1987	Einleitung des Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe II, betreffend die Abwehr von Arzneimittelrisiken durch HIV-Kontaminationen bei Humanproteinen einschließlich Humanalbumin durch das BGA
1987/1988	Abschluß der ersten Abfindungsvergleiche zwischen den Herstellern bzw. deren Versicherungen und den durch HIV-verseuchte Blutgerinnungskonzentrate Geschädigten, von denen bis zum Jahr 1992 insgesamt 1239 abgeschlossen wurden
1988	Gründung des AIDS-Zentrums beim BGA
21. 1. 1988	Abschlußvermerk des am 11. 12. 1987 eingeleiteten Stufenplanverfahrens betreffend Abwehr von Arzneimittelgefahren durch HIV-Kontaminationen bei Humanproteinen mit dem Ergebnis, daß HIV-Übertragungen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen sind
21. 1. 1988	Einleitung des Stufenplanverfahrens, Gefahrenstufe II, wegen des Infektionsrisikos mit dem neu entdeckten HIV 2 durch Anwendung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut durch das BGA In einem Schreiben werden die Hersteller der betreffenden Präparate auf die neu aufgetretene Gefahr hingewiesen.
März 1988	Presseerklärung der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) mit der bereits in den Rundschreiben der DHG an ihre Mitglieder vom Oktober 1987 und März 1988 geäußerten Empfehlung, auf das Angebot der Versicherungen der Hersteller von Faktor-Präparaten einzugehen, um langwierige Prozesse zu vermeiden, insbesondere auch um das Problem ungeklärter Kausalität zu umgehen

Datum/Jahr	Ereignis
29. 4. 1988	Vortrag von Prof. Dr. L'age-Stehr (RKI) in der Urania, für den ihr seitens des Vizepräsidenten des BGA die Auflage gemacht wird, sich jeder wertenden Äußerung über die AIDS-Gefahr, die im Widerspruch zu der vom BMJFFG vertretenen Meinung steht, zu enthalten
14. 7. 1988	Schreiben des BGA an die Stufenplanbeteiligten des am 21. 1. 1988 eingeleiteten Stufenplans mit der Ankündigung von Anordnungen bei den Angaben zu „Nebenwirkungen" in den Packungsbeilagen und hinsichtlich der Spenderauswahl
Dezember 1988	Bericht über die beiden AIDS-Fälle nach Verabreichung von PPSB in der Universitätsklinik Frankfurt a. M. in der Zeitschrift „AIDS-Forschung"
9. 12. 1988	Amtsantritt der Bundesgesundheitsministerin Prof. Dr. Ursula Lehr
11. 12. 1988	Stufenplanbescheid des am 21. 1. 1988 eingeleiteten Stufenplans wegen der Infektionsgefahren durch das HIV 2, in dem die Ankündigungen des Schreibens vom 14. 7. 1988 umgesetzt und zum sofortigen Vollzug angeordnet werden; zusätzliche Anordnung eines Tests auf HIV 1 und HIV 2 ab dem 1. 1. 1993
31. 12. 1988	Erklärung der Versicherer der Hersteller von Faktor-Präparaten, daß sie zu einer Abfindung der Opfer nach Maßgabe des AMG gegen Abfindungserklärungen bereit sind
1989	Erstmalige Isolierung des Hepatitis C-Virus
25. 1. 1989	Zeitpunkt der Blutspende der Spender, deren Spenden später in der Charge 1601089 der Fa. Biotest verarbeitet wurden und bei der die inzwischen eingetretene HIV-Serokonversion der Spender festgestellt werden konnte Gleiche Feststellungen konnten durch Tests an anderen Spendern, deren Blut zuvor in der betreffenden Charge verarbeitet worden war, am 1.2., 20.3. und am 22. 3. 1989 gemacht werden.
28. 3. 1989	Erste, am 2. 5. 1989 von einer weiteren gefolgte Meldung der im sog. look back-Verfahren festgestellten nachträglichen Serokonversion der Spender an die Fa. Biotest durch deren amerikanische Plasma-Lieferanten
Juni 1989	Bildung des Pools der Charge 1601089 bei der Fa. Biotest mit auch den Spenden, die von den Spendern stammten, deren nachträgliche HIV-Serokonversion der Fa. Biotest gemeldet wurde
August 1989	Herstellung der Charge 1601089 der Fa. Biotest
18. 10. 1989	Erstmalige Auslieferungen von Präparaten der Charge 1601089 der Fa. Biotest
1990	Wiederholte HIV-Infektionen nach Anwendung von Beta-Propiolacton/UV-behandelten PPSB-Präparaten mit der Chargennummer 1601089 der Fa. Biotest Pharma GmbH
April 1990	Rücknahme des PPSB-Präparats, aus dem die Charge 1601089 hergestellt wurde, vom Markt durch die Fa. Biotest und Widerruf der Zulassung für dieses Präparat durch das BGA
Anfang der 90er Jahre	Entwicklung einer spezifischen Nachweismethode für das Hepatitis C-Virus
Anfang der 90er Jahre	Erstmalige Möglichkeit, den Übertragungsweg des Virus durch Sequenzvergleiche (genetischer Fingerabdruck) des Empfänger- mit dem Spendervirus exakt nachzuvollziehen und damit eine Infektionsquelle festzustellen (Diese Möglichkeit besteht wegen der schnellen Veränderung des Virus in einem Patienten nur für eine begrenzte, kurze Zeit zwischen Infizierung und Isolierung des Virus beim Empfänger.)
25. 1. 1991	Amtsantritt der Bundesgesundheitsministerin Gerda Hasselfeldt
März 1992	Antwort der Bundesregierung (BT-Drs. 12/2323) auf eine Kleine Anfrage der SPD-Fraktion, in der es u. a. zu den zwei PPSB-Fällen heißt, daß es sich nur um einen Fall handelte, dessen Kausalität darüber hinaus unklar gewesen sei Später stellt sich heraus, daß die Antwort der Bundesregierung in diesem Punkt falsch war. Zur Verarbeitung von HIV-kontaminiertem Ausgangsmaterial erklärt die Bundesregierung, daß derartiges Material nicht verarbeitet werden darf, auch wenn die Serokonversion erst später bekannt und das Präparat einem Virusinaktivierungsverfahren unterzogen wird.

Datum/Jahr	Ereignis
6. 5. 1992	Amtsantritt des Bundesgesundheitsministers Horst Seehofer
20. 11. 1992	Rechtsvermerk des BGA zum positiven „Look-Back", in dem dargelegt wird, daß es die unternehmerische Pflicht ist, auch bei einem nachweislich effektiven Inaktivierungsverfahren die — wenn auch geringe — Gefahr einer HIV-Kontamination durch den Ausschluß HIV-kontaminierten Ausgangsmaterials zu minimieren
1. 1. 1993	Inkrafttreten der Anordnung, daß alle für Humanarzneimittel verwendeten Blutspenden auf HIV 1 und HIV 2 getestet werden müssen
29. 10. 1993	Einsetzung des 3. Untersuchungsausschusses der 12. Wahlperiode „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte" durch den Deutschen Bundestag in seiner 186. Sitzung auf Beschlußempfehlung des Ausschusses für Gesundheit vom 28. 10. 1993
30. 6. 1994	Auflösung des BGA

4.3.2 Glossar

AHF	Anti-Hämophilie-Faktor = Faktor VIII
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome, erworbener Immundefekt, der durch das HIV (= Human Immunodeficiency Virus) verursacht wird Die körpereigene Abwehrfähigkeit gegenüber Krankheitserregern ist vermindert, was zu wiederholten Infektionen mit Bakterien, Viren, Pilzen sowie unterschiedlichen Tumoren führt
Albumin	Eiweißkörper, der 50 bis 60 % des Serumeiweißes ausmacht
Amylnitrit	Inhalationsdrogen, die von Homosexuellen zur sexuellen Stimulierung benutzt werden
Anamnese	Krankengeschichte bzw. Abfragen der Krankengeschichte
Anergie	Ausbleiben einer Reaktion auf eine körperfremde Substanz (z. B. Krankheitserreger, Antigene)
Anti-HBc-Ag	Anti-Hepatitis B-Virus core-Antigen (Antikörper gegen ein virales Kernprotein)
Anti-HBs-Ag	Antikörper gegen HBs-Ag (siehe dort)
Antikörper	körpereigene Eiweißstoffe, die körperfremde Eiweißstoffe erkennen und damit zu deren Elimination verhelfen; auf ihnen ruht im wesentlichen der Impfschutz
Antithrombin III	Ketteneiweiß, das in der Leber gebildet wird; wichtig für das Gleichgewicht innerhalb des Gerinnungssystems, AT III-Mangel führt zu „Thrombenbildung" (= „Blutverklumpung")
Anus	After, unterster Mastdarmabschnitt
apathogen	nicht krankmachend
ARC	AIDS-Related-Complex, AIDS-bezogener Krankheitszustand; liegt vor, wenn bei HIV-infizierten Patienten ein zellulärer Immundefekt (Helferzellen < 350) eingetreten ist, der über längere Zeit bestehen bleibt bzw. sich verschlimmert In diesem Stadium können vorübergehend Fieber, Gewichtsabnahme, Durchfälle, Leistungsminderung, Nachtschweiß und orale (im Mund) Pilzinfektionen auftreten. Übergänge zwischen ARC und AIDS sind fließend. Solange sich die beschriebenen Krankheitserscheinungen zurückbilden oder eine plausible Erklärung haben, spricht man von ARC.
Artefakte	Kunstprodukte; absichtlich oder unabsichtlich herbeigeführte Veränderungen
asymptomatisch	ohne Symptome
ätiologisch	ursächlich
Autopsie	Leichenöffnung

Autotransfusion	z. B. im Rahmen der Eigenblutspende, Rückübertragung des zuvor entnommenen eigenen Blutes,
Bakteriämie	vorübergehendes Vorhandensein von Bakterien im Blut
Beta-Propiolacton	Substanz, die u. a. zur Inaktivierung von Viren verwendet wird
Bluttransfusion	Blutübertragung
Boosterung	lebhaftere Antwort des Organismus auf einen Wiederholungskontakt mit einem Antigen mit prompter starker Produktion von spezifischen Antikörpern als „Verstärkungsreaktion"
Budding	„Knospung"; Freisetzung von Viren aus einer infizierten Zelle,
Candida (albicans)-Infektion	Infektion mit einem Hefepilz, ungefährlich für Immunkompetente, jedoch eines der Frühsymptome bei AIDS-Patienten
CD4	an der Oberfläche von verschiedenen Körperzellen gelegenes Eiweiß
CD4-Rezeptor	spezifische Bindungsstelle an bestimmten Zellen der Immunabwehr (z. B. T-Helfer-Zellen)
CDC	Centers for Disease Control — amerikanische Bundesbehörde in Atlanta, die Aufgaben der Gesundheitsüberwachung wahrnimmt und die Zeitschrift MMWR (siehe dort) herausgibt; sie hat die AIDS-Epidemie als erste erkannt und von Anfang an als neue Epidemie, ausgelöst durch ein infektiöses Agens, eingeschätzt
Core	der die Nukleinsäuren vieler Virustypen umgebende Schutzmantel aus Proteinen
Cytomegalie-Virus (CMV)	Herpesvirus; Übertragungswege: Tröpfchen-Kuß-Infektion, enger Kontakt, Blut, Blutprodukte, Organe; Hohe Durchseuchung bereits im Kindesalter; Infektionen verlaufen meist unbemerkt; schwere Krankheitsverläufe nur bei Transfusionen, bei Kindern ohne Antikörper auch mit tödlichem Verlauf; bei Erwachsenen ohne Antikörper Lymphknotenschwellungen; bei Immungeschädigten, insbesondere AIDS-Patienten, grippale Symptome und Lungenentzündungen (Todesursache bei 20 % der AIDS-Patienten)
Dauersubstitution	die regelmäßige Zufuhr von dem Körper normalerweise durch Organleistung zur Verfügung stehenden Substanzen (z. B. regelmäßige Faktor VIII-Gabe bei Hämophilie A- Patienten)
DDAVP	Desmopressin; Abkömmling des menschlichen Hormons Vasopressin, kann bei Hämophilie A-Patienten mit mehr als 1 % Restaktivität den Faktor VIII-Spiegel kurzfristig bis auf das 6fache erhöhen
Denaturierung	Strukturveränderung von Eiweißkörpern, meist nicht umkehrbar
Dermatologie	medizinisches Fachgebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten
diagnostisches Fenster	Zeitraum zwischen einer Infektion und Antikörperbildung/-nachweis; bei AIDS meist zwischen 6 Wochen und 3 Monaten
Dispositionsprophylaxe	Ausschalten von krankheitsfördernden Faktoren, die den Ausbruch einer Krankheit im Patienten, die für diese Faktoren anfällig sind, fördern
disseminiert	über ein Organ bzw. den Organismus verbreitet
DNA (Desoxyribonuleinsäure)	Träger der Erbinformation (der Gene)
ELISA	Testsystem, mit dem Antikörper gegen bestimmte virale Erreger oder auch Bakterien spezifisch nachgewiesen werden
Enzym	Eiweiße, die in lebenden Organismen vorkommende chemische Reaktionen beschleunigen (Biokatalysatoren)
Epidemie	massenhaftes Auftreten einer Krankheit, v. a. einer Infektionskrankheit, in einem begrenzten Gebiet und Zeitraum
Epidemiologie	Lehre von der Häufigkeit und Verteilung von Krankheiten und Gesundheitsstörungen
Epitop	Erkennungsstelle eines Antikörpers auf einem Eiweiß (Protein)
Epstein-Barr-Virus	Herpesvirus; hohe Durchseuchung, abhängig vom hygienischen Standard; Übertragung durch Kuß (kissing-disease), verursacht Lymphknoten- und Milz-

	schwellungen (infektiöse Mononukleose = Pfeiffersches Drüsenfieber), Hepatitis, Angina (Halsentzündung), selten Hirnhautentzündung, Tumore
Erythrozyten	rote Blutzellen
Exposition	Aussetzung gegenüber etwas, z. B. einem Erreger
Expositionsprophylaxe	vorbeugende Maßnahmen, um die Exposition mit einem Krankheitserreger zu vermeiden (Ausschalten von Infektionsquellen)
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, Fraktion aus menschlichem Plasma, Anwendung bei Hemmkörperhämophilie
FFP	Fresh Frozen Plasma, frisch gefrorenes Plasma, enthält die Gerinnungsfaktoren
Fibrinogen	entspricht Faktor I der Gerinnungsfaktoren
FDA	Food and Drug Administration, US-amerikanische Arzneimittelbehörde
Fulminante Hepatitis	akut und tödlich verlaufende schwere Form der Hepatitis
Gefriertrocknung	Verfahren zum schonenden Entzug von Feuchtigkeit und damit zur Haltbarmachung; die Feuchtigkeit wird durch ein Vakuum im tiefgefrorenen Zustand entzogen
Gen	Erbanlage; Träger von Erbinformation, Abschnitt auf RNA (siehe dort) oder DNA (siehe dort), der die Information für die Bildung eines Eiweißes enthält
Gerinnungsfaktor V	Gerinnungsfaktor, der bei einem Mangel, ähnlich wie bei einem Faktor VIII Mangel, zu spontanen ungewollten Blutungen führen kann
Glukokortikoide	Hormonklasse der Nebenniere, einem kleinen Organ, das den Nieren aufsitzt und Einfluß auf den Zucker- und Eiweißstoffwechsel nimmt; Glukokortikoide haben u. a. entzündungshemmende Wirkungen und führen zur Unterdrückung der körpereigenen Abwehr
GRID-Syndrom	Gay-related Immunodeficiency Syndrom; frühere Bezeichnung für AIDS
Hämodialyse	„Blutwäsche", die künstliche Entfernung löslicher Stoffwechselschlacken oder aufgenommener Gifte aus dem Blut
Hämophilie A	vererbliche Bluterkrankheit, die nur Männer betrifft, denen der Gerinnungsfaktor VIII fehlt
Hämophilie B	vererbliche Bluterkrankheit, die nur Männer betrifft, denen der Gerinnungsfaktor IX fehlt
HBs-Ag	Hepatitis-surface-Antigen; Hepatitis-Oberflächen-Antigen, auch Australia Antigen genannt, eine aus Proteinen bestehende Virushülle, die eine spezifische Immunreaktion auslöst; Hbs-Ag-Träger sind als infektiös anzusehen
Hemmkörperhämophilie	Bildung von Antikörpern nach Gabe von Faktor VIII bzw. IX, was zu einer Hemmung der Wirksamkeit führt
Hepatitis	Leberentzündung, häufig mit Gelbsucht einhergehend; Ursachen: infektiös durch Viren, Gifte, Medikamente, Alkohol Bei den viralen Hepatitiden unterscheidet man Hepatitis A (Übertragung z. B. durch Nahrungsmittel, regelmäßige Ausheilung), Hepatitis B (Übertragung durch Blut und Blutprodukte, sexuell, von der Mutter auf das Kind; asymptomatische, akute, tödliche und chronische Verläufe möglich), Hepatitis C, früher Non A/Non B (Übertragung ähnlich Hepatitis B; über 50 % der Infizierten entwickeln eine chronische Verlaufsform, von diesen kommt es in 50 % der Fälle zur Leberzirrhose), Hepatitis D (Verbreitung ist an Vorhandensein von Hepatitis B-Viren gebunden, in der Bundesrepublik Deutschland relativ selten), Hepatitis E (Vorkommen außerhalb Europas, Übertragung z. B. durch Nahrungsmittel, hohe Ausheilungsrate, aber auch tödliche Verläufe)
Hepato-Splenomegalie	Leber- und Milzvergrößerung
Herpes zoster	Gürtelrose, ausgelöst durch das Varizellen-zoster-Virus, das auch Ursache für die Windpocken ist
histologisch	feingeweblich
HIV	Human Immunodeficiency Virus, Retrovirus aus der Familie der Lentiviren; wurde als Erreger von AIDS identifiziert (frühere Bezeichnung LAV, HTLV III)

HTLV	Human T-cell Leukemia Virus, Retrovirus, das vor allem Organe des Lymphsystems befällt und bösartige Tumore auslösen kann
HTLV III	die ursprünglich vorgeschlagene Bezeichnung für HIV 1
humorale Abwehr	Form der Immunabwehr, die durch bestimmte Immunglobuline (Antikörper) in den Körperflüssigkeiten (v. a. Serum und Lymphe) vermittelt wird
Hypophysen-Hinterlappenhormon	Hormon (Botenstoff), das im hinteren Teil der Hypophyse (Hirnanhangdrüse) gespeichert und von dort freigesetzt wird; Bildungsstelle des Hormons ist der Hypothalamus, ein Teil des Gehirns, der mit der Hypophyse verbunden ist
Hypophysen-Vorderlappenhormon	Hormon (Botenstoff), das im vorderen Teil der Hirnanhangsdrüse an der Schädelbasis gebildet wird; die wichtigsten Hypophysen-Vorderlappenhormone sind solche, die das Körperwachstum, die Schilddrüse und die Ausbildung und Entwicklung von Geschlechtsorganen und deren Funktion steuern
idiopathisch	Ursache nicht bekannt
idiopathische thrombozytonenische Purpura	Punktförmige bis flächige Blutungen, die durch eine drastische Verminderung der Thrombozyten = Blutplättchen hervorgerufen werden, wobei die eigentliche Ursache unbekannt ist. Blutplättchen haben eine wichtige Aufgabe beim Verschluß der Blutgefäße und der Ingangsetzung der Blutgerinnung
Ikterus	Gelbsucht, tritt bei Hepatitis auf
Immundefizienz	Immunschwäche
Immungluboline (Ig)	Gesamtheit aller Antikörper, die vom Körper gebildet werden; sie werden in Unterklassen unterteilt (z. B. A, G, M etc.)
Immungluboline A (IgA)	vermitteln insbesondere einen Infektionsschutz der Schleimhäute des Körpers
Immungluboline G (IgG)	werden vom Körper später als IgM (siehe dort) gebildet und vermitteln einen dauerhaften, über Jahre anhaltenden Schutz nach einer Infektion bzw. einer Impfung
Immungluboline M (IgM)	werden nach einer Infektion als erstes gebildet, und sind bei einer Erhöhung im Serum Anzeichen einer akuten frischen Infektion
Immunparameter	Parameter (Eigenschaften, Meßwerte) an denen die immunologische Abwehrlage gemessen bzw. beurteilt wird, wie beispielsweise der T4/T8- Ratio und die Bestimmung der T-Helferzellen
immunsupprimiert	immunologisch unterdrückt; Reduzierung der Abwehrkräfte
immuntoxisch	das Immunsystem schädigend
in vitro	im Reagenzglas
inapperent	symptomlos
Indikation	zwingender Grund zur Anwendung eines bestimmten Heilverfahrens bei einer bestimmten Krankheit
infektiöse Genese	infektiöser Ursprung
infektiöses Agens	meist gebraucht für einen noch unbekannten Erreger
infundieren	eingießen, einfließen lassen
Inkubationsphase	bei Infektionskrankheiten die Zeit zwischen der Ansteckung (Eindringen der Erreger in den Körper) und dem Auftreten von Krankheitszeichen; für die einzelnen Erkrankungen innerhalb gewisser Grenzen charakteristisch
Inokulation	Injektion, allgemein gebraucht für Einbringen von irgend etwas in den Körper oder das Körpergewebe
intermittierend	zeitweise auftretend
intravenös	in die Vene
Inversion	Umkehrung
Inzidenz	jährliche Neuerkrankungsrate bezogen auf eine spezifische Erkrankung
Isobutyl-Nitrit	Inhalationsdroge, die von Homosexuellen zur sexuellen Stimulation benutzt wird

Kaltsterilisation	im Gegensatz zur Hitzesterilisation Virusinaktivierungsverfahren, bei dem beispielsweise Beta-Propiolacton und UV-Bestrahlung zur Anwendung kommen
Kaposi Sarkom	sehr seltener Tumor, der ganz überwiegend bei Männern auftritt, die älter als 60 Jahre sind Gehäuftes Auftreten bei immunsupprimierten Patienten nach Transplantationen und Medikamentenbehandlung sowie insbesondere bei homosexuellen AIDS-Patienten; der Tumor befällt alle Organe außer dem zentralen Nervensystem und ist in der Haut in Form von bräunliche-bläulichen Flecken oder Knoten erkennbar
Kardio-Chirurgie	Herzchirurgie
kardiologisch	das Herz betreffend
kardiologischer Patient	Herzpatient
Klon	genetisch identische Individuen (z. B. eineiige Zwillinge, Kolonie von genetisch identischen Bakterien, die alle aus einer einzigen Ausgangszelle durch Teilung hervorgegangen sind)
Kofaktoren	Faktoren oder Eigenschaften, die zusätzlich zu einem Hauptfaktor nötig sind, um z. B. eine Krankheit manifest werden zu lassen
Konduktorin	Überträgerin eines Gens an die Nachkommen, ohne daß die Überträgerin selbst das übertragene Merkmal in voller Ausprägung aufweist, z. B. eine Frau als Überträgerin der Hämophilie
kongenital	angeboren
kontaminiert	verunreinigt
Kryopräzipitat	Kältepräzipitat zum Ausfällen und damit Abtrennen und Anreichern von Blutgerinnungsstoffen
Kryptokokkose	Erkrankung durch den Pilz Cryptococcus neoformans; wird über Taubenexkremente übertragen; erzeugt im gesunden Menschen sehr selten milde Erkrankungen; häufiger opportunistischer Keim bei AIDS-Patienten, bei denen er schwere Lungenentzündungen und Hirnhautentzündungen (Meningitis) erzeugt; Dissemination (Ausbreitung) in andere Organe möglich
kutane Anergie	immunologische Reaktionslosigkeit der Haut auf das Einbringen von Fremdeiweiß (Antigenen), das normalerweise eine heftige entzündliche Reaktion an der Einstichstelle hervorruft
Large Pool-Präparate	Gerinnungspräparate, die aus den vereinten Plasmaspenden von bis zu 20 000 Spendern hergestellt werden, zumeist Ausgangsmaterial für Faktor VIII-Hochkonzentrate
LAS	Lymphadenopathiesyndrom, AIDS-Vorläuferstadium, über 3 Monate bestehenbleibende Lymphknotenschwellung an mindestens zwei Körperstellen, für die eine andere Ursache nicht zu finden ist, bei mäßiggradigem, zellulärem Immundefekt
Latenzperiode	Zeitraum, in dem ein Krankheitserreger bereits im Körper vorhanden ist, jedoch keine Symptome verursacht
LAV	Lymphadenopathie-assoziiertes Virus, frühere Bezeichnung für HIV
Leberbiopsie	Entnahme einer Gewebeprobe der Leber und mikroskopische Untersuchung
Leberdysfunktion	Leberfehlfunktion
Leberzellkarzinom	bösartiger Lebertumor
Leberzirrhose	Zerstörung der Läppchen und Gefäßstruktur der Leber mit bindegewebigem Umbau des Lebergewebes u. a. aufgrund einer chronischen Entzündung, was mit einem Funktionsverlust bis hin zum Leberausfall einhergeht
Lentiviren	sog. langsame Viren, Unterfamilie der Retroviren Ein Lentivirus kann lange Zeit im Körper vorhanden sein, bevor es zu einer Erkrankung führt. HIV gehört zu den Lentiviren
Leukopenie	Verminderung der weißen Blutzellen
Leukozyten	weiße Blutzellen
Lipide	Fette

Lymphadenopathie	Erkrankung der Lymphknoten; mit Schwellung einhergehend
Lymphopenie	Verminderung der lymphatischen Zellen, einer Untergruppe der weißen Blutzellen, die spezifische Abwehrfunktionen erfüllen
lymphotropes Retrovirus	RNA-Virus der Retrovirusklasse, das sich in lymphatischen Zellen (Zellen der Immunabwehr) vermehrt
Lymphozyten	Untergruppe der weißen Blutzellen, die in Knochenmark, Thymus und Milz gebildet werden und für Immunreaktionen des Körpers wichtig sind
lyophilisieren	gefriertrocknen (siehe dort)
Makrophagen	„Freßzellen", Zellen, die zur Aufnahme von Bakterien, Viren, Mikroorganismen, Fremdkörpern und flüssigen Substanzen fähig sind
Malaria	Sammelname für Infektionen mit Plasmodien, die vor allem in den Tropen und Subtropen vorkommen und durch die Anopheles-Mücke übertragen werden; Leitsymptom sind Fieberanfälle in einem bestimmten Rhythmus
maligne	bösartig, bedeutet in Verbindung mit Tumor Krebs
maligne Lymphome	Vergrößerung der Lymphknoten aufgrund einer bösartigen Erkrankung (Tumor des Lymphsystems)
Meningitis	Hirnhautentzündung
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report = offizielles Organ der CDC zur Veröffentlichung weltweit beobachteter Krankheitsfälle und Krankheitsverläufe, die der Gesundheitsüberwachung unterliegen
monoklonal	von einem einzelnen Klon stammend
monoklonale Antikörper	Antikörper, die von Zellen gebildet werden, die von einer einzigen Zelle abstammen (Klon); sie erkennen nur einen einzigen sehr kleinen Bereich (Epitop) eines Eiweißstoffes
Morphologie	Gestalt, Form
multifokal	mehrere Herde
multipel	vielfach
multitransfundiert	häufige/vielfache Übertragung z. B. von Blut
muskelrelaxierend	muskelerschlaffend
mutagen	Faktor, der in direkter oder indirekter Reaktion Veränderungen im Erbgefüge auslöst
mutieren	sich im Erbgefüge ändern
Mykobakterium avium	Tuberkuloseähnliches Bakterium, das von Geflügel übertragen wird und lediglich bei sehr stark immungeschwächten Patienten Lungenentzündungen und Allgemeinerkrankungen verursacht; tritt bei AIDS-Patienten meist erst im Spätstadium auf, wenn die T-Helferzellen auf unter 100 pro Mikroliter gefallen sind
Neo-Antigen	Entstehung neuer antigener (immunologisch relevanter) Strukturen, die zur Antikörperbildung führen können
Neoplasie	Neubildung = medizinischer Ausdruck für Krebs
Non Hodgkin-Lymphome	alle nicht zum Hodgkin-Lymphom (spezifischer bösartiger Tumor des lymphatischen Systems) gehörenden bösartigen Lymphome
Nukleinsäure	Molekül, welches die Erbinformation in Form von DNA (siehe dort) oder RNA (siehe dort) enthält
onkogen	eine bösartige Gewebebildung erzeugend
Onkologie	Teilgebiet der Medizin, welches sich mit Krebskrankheiten befaßt
opportunistische Infektionen	Infektionen bei Immungeschwächten durch Erreger, die bei immunkompetenten Personen harmlose Besiedler sind
pädiatrisches AIDS	AIDS bei Kindern, das etwas anders von sonstigen Immunerkrankungen abgegrenzt werden muß als AIDS bei Erwachsenen
Pandemie	weltweit oder auf großes Gebiet übergreifende Epidemie

parenteral	unter Umgehung des Magen-Darm Kanals, z. B. parenterale Ernährung = Ernährung über die Blutbahn
Pasteurisierung	Virusinaktivierungsverfahren, Erhitzen in Lösung auf 60 Grad über 10 Stunden
pathogen	krankmachend
Pathogenese	Krankheitsentstehung, Krankheitsursache
pathologisch	krankhaft, krankmachend etc.
pathologische Titer	Titer (siehe dort), die über der Norm liegen und damit Infektion bzw. Krankheit anzeigen
PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie (siehe dort)
Pentamidin	Medikament zur Behandlung und Prophylaxe (Vorbeugung) einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie
persistieren	andauern, fortdauern
Plasma	der flüssige, nach Entfernen der Blutkörperchen verbleibende Anteil des ungerinnbar gemachten Blutes
Plasmaderivate	Plasmaabkömmlinge
Plasma-Fraktionierung	die Auftrennung und Anreicherung einzelner Plasmaeiweiße
Plasmapherese	Verfahren zur Trennung von zellulären und nicht zellulären Blutbestandteilen durch Filterung
Pneumocystis-carinii	Erreger einer tödlichen Lungenentzündung bei AIDS-Patienten; bei immunkompetenten Personen ungefährlich; er kommt bei ca. 45 % aller Patienten mit AIDS vor (ein Leitsymptom) Der Erreger gehört wahrscheinlich zu den Pilzen. Heute kann die PCP mit Pentamiden behandelt werden, was wesentlich zur Lebenszeitverlängerung der AIDS-Kranken beiträgt.
Pneunomie	Lungenentzündung
Poppers	Bezeichnung für eine Gruppe von Inhalationsdrogen zur sexuellen Stimulation, siehe Amylnitrit
postoperativ	nach einer Operation
Posttransfusionshepatitis	nach bzw. im Zusammenhang mit einer Bluttransfusion übertragene Hepatitis
PPSB (Prothrombinkomplex)	Plasmapräparat mit den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, wird häufig bei Operationen eingesetzt
Prä-AIDS	veraltete Bezeichnung für ARC (=AIDS-Related Complex)
Prävalenz	prozentualer Anteil der Erkrankten in Bezug zur Gesamtbevölkerung
Prävention	vorbeugende Gesundheitspflege
Prodromalstadium	Vorläuferstadium vor allen Dingen von Infektionskrankheiten mit teilweise für diese Erkrankung typischen Symptomen (= Prodromi)
progressive mulitifokale Leukoenzephalopathie (PML)	sehr seltene Infektion der weißen Hirnsubstanz durch das Polyoma-JC-Virus die Infektion tritt vorwiegend bei Menschen mit angeborenem oder erworbenem (Transplantationen, Medikamente) Immunschwächesyndrom auf, insbesondere bei AIDS
Proliferation	Vermehrung von Gewebe durch Wucherung oder Sprossung
promiskuitiv	Geschlechtsverkehr mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern
Prophylaxe	Verhütung und Vorbeugung von Krankheiten
prospektive Studien	klinische Studien, bei denen der Krankheitsverlauf vorausschauend, d. h. laufend verfolgt und dokumentiert wird
Proteine	Eiweiße
Prothrombinkomplex-Präparate	entspricht PPSB
Punktion	Entnahme von Gewebe oder Flüssigkeit mit Hilfe einer dünnen Hohlnadel (Kanüle)

putatives AIDS-Agens	vermutetes, unterstelltes Agens (z. B. Erreger), das AIDS auslöst
Ratio	Verhältniszahl, Verhältnis
Reinfektion	erneute Infektion nach Ausheilung
rekombinante DNA-Technologie	künstliches Zerschneiden und neues Zusammenfügen von DNA im Reagenzglas zum Zwecke der Neukombination von genetischem Material; dadurch kann Erbinformation(oder Teile davon) von einer Spezies auf eine andere übertragen werden; die Empfängerspezies verändert dadurch ihre genetischen Merkmale; wird benutzt, um biologische Produkte (z. B. Faktor VIII, Insulin, Impfstoffe) in Bakterien, Hefen oder Zellkulturen herzustellen
Rektum	Mastdarm, Enddarm
Replikation	identische Verdoppelung von DNA (siehe dort) oder RNA (siehe dort)
resistent	widerstandsfähig
retrospektive Studien	Klinische Studien, bei denen rückblickend, aufgrund der Patientendaten der Vergangenheit, klinische Aussagen gewonnen werden
Retrovirus	Virus, das als Erbinformation RNA (siehe dort) enthält und als Grundlage für die Bildung von DNA (siehe dort) verwendet wird; HIV ist ein Retrovirus
reverse Transkriptase	In Retroviren vorkommendes Enzym (= Biokatalysator), das RNA in DNA umschreiben kann, was für die Virusvermehrung wichtig ist
Rezeptoren	bestimmte Struktur an Zellen für die Bindung, Erkennung oder Aufnahme bestimmter Substanzen
Rhesusinkompatibilität	Blutgruppenunverträglichkeit aufgrund des unterschiedlichen Rhesusfaktors, z. B. bei Rhesus-negativer Mutter, die ein Rhesus-positives Kind bekommt
RNA (Ribonukleinsäure)	Träger der Erbinformation bei einigen Viren (Retroviren (HIV), RNA-Viren (Hepatitis-C-Virus); wichtige Funktionen als mRNA (Boten RNA) und tRNA (Überträger RNA) beim Umsetzen der auf der DNA kodierten Informationen in Gen-Produkte (Eiweißstoffe)
Salmonellose	durch Salmonellen ausgelöste Infektionskrankheit z. B. durch Lebensmittel
Screening	Suchtest mit festgelegten Kriterien im Rahmen eine Vorfelddiagnostik, z. B. Reihenuntersuchungen
Sensitivität	die Eignung einer (Labor-)methode, Proben von Kranken richtig zu erkennen
Sequenzvergleiche	genetischer Fingerabdruck
Serokonversion	das Auftreten von Antikörpern im bisher antikörperfreien Serum als Reaktion z. B. auf ein Virus
Serologie	das Serum betreffende Diagnostik, Überbegriff für die Krankheitsdiagnostik mittels Antikörper
Serum	der flüssige, nach erfolgter Blutgerinnung verbleibende Teil des Blutes, entspricht Plasma ohne Fibrinogen
Serumhepatitis	Bezeichnung für Hepatitis B und C, aufgrund der Übertragungswege
Serumnarbe	fortbestehender Antikörperschutz nach Überstehen und Ausheilung einer virologischen oder bakteriologischen Erkrankung
Small Pool-Präparate	Gerinnungspräparate, die aus dem vereinigten (gepoolten) Plasma von wenigen Spendern hergestellt werden
Solvens-Detergenz-Verfahren	Virusinaktivierungsverfahren, bei dem Viren, die eine Lipidkapsel besitzen, durch fettlösende Chemikalien zerstört werden
Spenderkonditionierung	Verabreichung eines Hypophysen-Hinterlappenhormon-Derivates (Desmopressin), um den Faktor VIII-Spiegel bei Spendern zur Erhöhung der Ausbeute anzuheben
subklinisch	noch nicht sichtbare oder meßbare Krankheitssymptome
Syndrom	Krankheitsbild, das sich aus vielen verschiedenen Symptomen zusammensetzt
Syphilis	auch Lues, durch das Bakterium Treponema pallidum verursachte Geschlechtskrankheit
T-lymphotrop	Vermehrung in T-Lymphozyten

T4-Helfer/T8-Suppressorquotient	auch T4/T8-Ratio; Verhältnis der Helfer- zu den Suppressorzellen, welches normalerweise um 2 ist und bei fortschreitender Immunschwäche zuungunsten der T4-Zellen absinkt Ein Wert unter 1 deutet auf eine beginnende Immunschwäche hin, im AIDS-Endstadium kann dieser Wert 0 sein
T4-Zellen	Helferzellen, Unterklasse der T-Lymphozyten (gehören zu den weißen Blutzellen), fördern die Reifung von Antikörper-bildenden Zellen und aktivieren andere Formen der Immunantwort Bei HIV-Infektionen nimmt im Verlauf der Erkrankung die Zahl der T4-Zellen ab, die körpereigene Abwehrfähigkeit läßt allmählich nach
T8-Zellen	Suppressorzellen, Unterdrückerzellen, Untergruppe der T-Lymphozyten (gehören zu den weißen Blutzellen), die eine Antikörperbildung oder andere Immunantwort unterdrücken können
Thrombozyten	Blutplättchen
Thrombozytopenie	Verringerung der Blutplättchen, die eine wichtige Rolle beim Gefäßverschluß nach Verletzung und bei der Blutgerinnung spielen
Titer	Relatives Maß für die Menge eines Erregers im Serum; wird angegeben in Verdünnungsstufen des Serums, die noch zu einem positiven Nachweis führen
Toxoplasmose	Infektion durch den einzelligen Parasit Toxoplasma gondii; bei AIDS-Patienten in der Regel Reaktivierung einer durchgemachten, ohne Symptome verlaufenden, Infektion des Gehirns; hohe Durchseuchung der Bevölkerung ohne Symptome außer bei frischen Infektionen während der Schwangerschaft (Fruchtschädigung)
Transaminasen	Eiweißstoffe (Enzyme), die in der Leber gebildet werden und bei einem Leberschaden, z. B. durch eine Infektion (Hepatitis), aus den geschädigten Leberzellen freigesetzt werden; Transaminasenerhöhungen im Blut sind ein unspezifischer Hinweis auf eine Leberschädigung
Tropismus	Neigung zu etwas; z. B. bevorzugen einer Wirtszelle bei Viren
Tuberkulose	„Schwindsucht"; weltweit verbreitete Infektionskrankheit mit Mycobacterium tuberculosis, die chronisch verläuft und vor allem in den Atemwegen lokalisiert ist, jedoch auch in allen anderen Organen und generalisiert vorkommt
Tumor	Schwellung, wird jedoch häufig für Krebs gebraucht, da auch Krebszellen durch massive Vermehrung Schwellungen verursachen
Tumorläsionen	Zerstörung normalen Gewebes durch Tumorgewebe
Typhus	Erkrankung durch das Bakterium Salmonella typhi mit Fieber, Durchfall und Verstopfung
Vakzine	Impfstoffe
Virämie	Vorhandensein von Viren im Blut
Virgin	hier: bisher nicht mit Faktor VIII behandelter Patient
virulent	infektionskräftig
Virulenz	Ausprägungsgrad der krankheitserzeugenden Eigenschaften eines Erregers
Virus	kleinster Krankheiterreger, der sich nur in lebenden Zellen vermehrt und auf künstlichem Nährboden nicht züchtbar ist, enthält als genetisches Material nur RNA (siehe dort) oder DNA (siehe dort)
von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	angeborener Gerinnungsdefekt, der Faktor VIII-Trägereiweiß betrifft
zelluläre Immundefizienz	Unterdrückung und Reduktion der immunologischen Abwehr, die auf der direkten Wirkung von Immunzellen (T-Helfer-Zellen) beruht und nicht auf der von Antikörpern
Zellyse	Auflösung von Zellen
zytopathischer Effekt	schädliche Wirkung auf Zellen, z. B. von bestimmten Viren oder chemischen Substanzen

Zytostatika	Zellgifte, die das Wachstum von Zellen hemmen und in der Tumortherapie eingesetzt werden; sie unterdrücken auch das Wachstum der Zellen, die für die immunologische Abwehr unentbehrlich sind
zytotoxisch	zellschädigend

5. Anhang

5.1 Chronologie öffentlich zugänglicher wissenschaftlicher Publikationen zu AIDS von 1980—1985

Zum besseren Allgemeinverständnis werden Fachausdrücke soweit wie möglich in deutsche Ausdrükke übersetzt bzw. direkt anschließend in Klammern erklärt. Unschärfen in den Begriffen sind nicht immer auszuschließen.
Bis auf einen Artikel, der wörtlich übersetzt ist (1983-09, Hospital Practice, 159—171. L. M. Aledort), wurden alle Publikationen in ihren Kernaussagen zusammengefaßt. Für den Untersuchungsgegenstand wichtig erscheinende Passagen werden fett hervorgehoben.

(1) 1981-06-05, MMWR, 30/21; 250—252. M. S. Gottlieb, H. M. Schanker, A. Saxon, J. D. Weisman. Abteilung für Immunologie/Allergie, UCLA School of Medicine. I. Pozalski, Cedars-Mt. Sinai Hospital, Los Angeles. **Pneumocystis Pneumonie, Los Angeles.**
Im Zeitraum Oktober 1980 bis Mai 1981 wurden 5 junge Männer, alle aktive Homosexuelle, an drei verschiedenen Krankenhäusern in Los Angeles, Kalifornien, auf Biopsie(Gewebsentnahme zur feingeweblichen Untersuchung)-gesicherte Pneumocystis-carinii-Pneumonie (typische Lungenentzündung durch Pneumocystis-carinii, einen Erreger, der nur in abwehrschwachen Personen Krankheiten verursacht) behandelt. Zwei der Patienten verstarben. Alle 5 Patienten hatten laborbestätigte vorausgegangene oder laufende Zytomegalie-Virus(CMV)-Infektionen (Virus der Herpes-Gruppe, das nur in Abwehrgeschwächten Lungenentzündungen hervorruft) und Candida albicans(Hefepilz, der in Abwehrgeschwächten Schleimhautinfektionen hervorruft) — Schleimhautinfektionen. Die Pneumocystis-carinii-Diagnose wurde in allen 5 Patienten durch Biopsie bestätigt. Die Patienten kannten einander nicht und kannten auch keine Sexualpartner mit ähnlichen Erkrankungen. Vier der Patienten hatten serologisch (Antikörper im flüssigen Anteil des Blutes, dem Serum) einen Hinweis auf durchgemachte Hepatitis B-Virusinfektion, **zwei der fünf berichteten über häufigen homosexuellen Kontakt mit verschiedenen Partnern.** Alle 5 berichteten den Gebrauch von Inhalationsdrogen, einer auch von intravenösen Drogen. **Drei Patienten hatten stark reduzierte Zahlen an T-Zellen (Zellen der Immunabwehr) und reduzierte in vitro (im Reagenzglas) Proliferationsantworten** (Zellwachstum nach einem Stimulus) auf Mitogene (Wachstumsfaktoren) und Antigene (Eiweißstoffe, z. B. Virus- oder Bakterienbestandteile, die eine Antikörperbildung auslösen). In einer editoriellen Anmerkung der Autoren wird darauf hingewiesen, daß **Pneumocystis-carinii-Pneumonien** in den USA fast ausschließlich **limitiert sind auf schwer immunsupprimierte Patienten. Es sei ungewöhnlich, daß in diesen 5 zuvor gesunden Individuen ohne klinisch sichtbare zugrundeliegende Immunsuppression, Pneumocystis-carinii-Infektionen auftreten.** Die Tatsache, daß diese Patienten **alle homosexuell** waren, läßt auf eine Beziehung zwischen dem homosexuellen Lebensstil und der Pneumocystis-carinii-Pneumonie in dieser Population schließen. Die Patienten hatten CMV-Infektionen, worüber bekannt ist, daß sie zu vorübergehenden Veränderungen der zellulären Immunfunktionen in ansonsten gesunden Menschen führen können. Eine definitive Schlußfolgerung über die Rolle der CMV-Infektionen in diesen 5 Fällen kann jedoch aufgrund des Fehlens von Daten über die zelluläre Immunfunktion in gesunden homosexuellen Männern mit und ohne CMV-Antikörper nicht gezogen werden. Es werden mehrere Arbeiten über CMV-Infektionen und deren Übertragungswege zitiert, wobei Samenflüssigkeit ein wichtiger Übertragungsweg für CMV zu sein scheint.

(2) 1981-07-03, MMWR 30/25; 305—308. A. Friedman-Kien, L. Laubenstein, M. Marmor et al. **Kaposi Sarkome und Pneumocystis Pneumonie unter homosexuellen Männern — New York-City und Kalifornien.**
Berichte über eine Häufung von einem sehr seltenen Tumor (Kaposi Sarkom) und Lungenentzündungen mit Pneumocystis-carinii (PC) unter 26 jungen homosexuellen Männern ohne Vorerkrankungen in New York-City und Kalifornien. Bei 20 homosexuellen Männern aus New York und 6 aus Kalifornien wurde während der vorausgangenen 30 Monate ein Kaposi Sarkom (extrem seltener blau-roter Hauttumor) diagnostiziert. Das Alter aller 26 Patienten lag zwischen 26 und 51 Jahren, 8 Patienten verstarben zwischen 8 und 24 Monaten nach der Diagnose des Kaposi Sarkoms (KS). **Zwischen 1970 und 1979 wurde am New Yorker Bellevue Hospital kein einziger Kaposi-Fall bei Männern unter 50 Jahren diagnostiziert, und am New York Universitätshospital wurden zwischen 1961 und 1979 drei Fälle diagnostiziert,** wie eine Durchsicht des gemeinsamen Krebsregisters der New Yorker Universität ergeben hatte. Sieben Patienten hatten schwere Infektionen, davon sechs eine PC-Pneumonie (PCP), einer eine Toxoplasmose (einzelliger Erreger, der weit verbreitet ist und bei immunologisch gesunden erwachsenen Menschen keine Erkrankungen verursacht). **Zwölf hatten erhöhte Antikörperspiegel gegen CMV als Marker einer zurückliegenden CMV-Infektion.** Ferner wurde über Infektionen mit Hepatitis B-Viren, die eine Leberentzündung hervorrufen, Amöben (einzelligen Durchfallerregern), Candida albicans und Kryptokokken (Pilze, die verbreitet in Taubenkot vorkommen und

bei immunologisch Gesunden sehr selten Krankheiten verursachen) berichtet. Seit dem letzten Bericht über 5 Fälle mit PCP in homosexuellen Männern in Los Angeles wurden den CDC weitere 10 Fälle, 4 in Los Angeles, 6 in San Francisco, mit PCP gemeldet. Zwei dieser 10 Patienten hatten auch KS. Seit 1979 ist damit die Zahl der homosexuellen Männer mit PCP in Kalifornien auf 15 angestiegen. **Das ungewöhnliche an den Kaposi-Fällen ist die Tatsache, daß es sich bei diesen Patienten um relativ junge Männer handelt. Kaposi Sarkome kommen üblicherweise sehr selten in der Normalbevölkerung vor und dann überwiegend bei Männern über 60 Jahren.**

(3) 1981-09-19, The Lancet, II; 598—600. K.B. Hymes, J.B. Greene, A. Marcus, D.C. William, T. Chung, N.S. Prose, H. Ballard, L.J. Laubenstein. Abteilungen für Medizin, Hämatologie, Onkologie und Infektionskrankheiten, New York University Medical Center, Abteilung für Dermatologie, Downstate Medical Center, Brooklyn und Abteilung für Hämatologie, New York Veterans Administration Medical Center, New York City, New York. **Kaposi Sarkome in homosexuellen Männern — ein Bericht über 8 Fälle.**
Kaposi Sarkome sind sehr selten in den Vereinigten Staaten mit einer jährlichen Inzidenz (Neuerkrankungsrate) von 0,021 bis 0,061 pro 100 000. In Nordamerika und Europa tritt diese Erkrankung meistens mit Tumoren in den unteren Extremitäten auf, und das klinische Bild entspricht dem einer örtlich begrenzten Erkrankung mit einem indolenten (nichtschmerzhaften) Verlauf. Die meisten Patienten sind in ihrer 7. Lebensdekade. Diese Form der Erkrankung ist am häufigsten unter Ashkenazi-Juden und Männern mediterraner Abstammung. Die Inzidenz des Kaposi Sarkoms in schwarzen Afrikanern, die in einer Endemieregion (Region mit erhöhter Erkrankungsrate) leben, ist erheblich höher als unter Schwarzen und Kaukasiern in Nordamerika und Europa. In Uganda stellt das Kaposi Sarkom 9,1 % aller bösartigen Erkrankungen. 10 % der afrikanischen Patienten haben eine lymphadenopathische Form der Erkrankung mit wenig Hautläsionen (Hautverletzungen, -schädigungen) aber mit massiver Lymphknoten- und Organbeteiligung. Die meisten Patienten mit dieser aggressiven Form des Kaposi Sarkoms sind weniger als 20 Jahre alt und sterben innerhalb von 3 Jahren nach Erscheinen der ersten Tumoren. Die 8 Patienten mit Kaposi Sarkom, die in diesem Bericht präsentiert werden und zwischen **März 1979 und März 1981** am Medizinischen Zentrum von New York diagnostiziert wurden, hatten mehrere einzigartige und ungewöhnliche Charakteristika. Das mittlere Alter der Erstdiagnosen war 34 Jahre. **Die Generalisation** der Hautläsionen **und die Anwesenheit von Läsionen im Gesicht und Genick sowie die fehlende Prädominanz in den unteren Extremitäten ist atypisch und unterschiedlich im Vergleich zu den Kaposi-Fällen, die üblicherweise in Nordamerika und Europa angetroffen werden.** Ungewöhnlich ist ebenfalls eine **generalisierte Lymphadenopathie** (generalisierte Lymphknotenschwellung), **Einbeziehung von inneren Organen** sowie die **aggressive Art des Tumors** in den 8 Patienten. Die Überlebensdauer nach der Diagnose ist üblicherweise 8 bis 13 Jahre, aber **die Hälfte dieser 8 Patienten war innerhalb 20 Monaten nach der Diagnose tot** und nur zwei erlebten eine Remission (Rückbildung nach Chemotherapie). Der schnelle klinische Verlauf ist sehr ähnlich der lymphadenopathischen Form des Kaposi Sarkoms in Afrika. **Die Ätiologie** (Ursache) und Pathogenese (Mechanismen der Krankheitsentstehung) **des Kaposi Sarkoms sind unbekannt.** Mehrere Mechanismen wurden vorgeschlagen, darunter die **Wirkung eines onkogenen (tumorerzeugenden) Virus, ein immunsupprimierter Status,** der in gestörter Tumorüberwachung resultiert oder eine Kombination von beiden. Die Theorie der Immunsuppression als zugrundeliegender Faktor wird durch die hohe Inzidenz (Neuerkrankungsrate) des Kaposi Sarkoms in Transplantationspatienten und in Patienten, die Kortikosteroide (Hormone, die Entzündungen und Immunfunktionen unterdrücken) und zytotoxische (zellvergiftende) Medikamente erhalten, gestützt. Dabei ist auch von Interesse, daß eine **bemerkenswerte Anzahl von Patienten mit Kaposi Sarkomen nach Organtransplantationen ebenfalls eine Beteiligung der inneren Organe aufweisen.** Eine Beziehung zu einer **viralen Ätiologie** (Ursache) ergibt sich durch die hohe Prävalenz (Anzahl der Betroffenen in bezug zur Gesamtbevölkerung) der Patienten mit Kaposi Sarkom, die Antikörper gegen Zytomegalie-Virus (CMV) haben, und die Tatsache, daß virale Strukturen und Strukturelemente von CMV in Kaposi Sarkom-Geweben entdeckt wurden. Bis zum damaligen Zeitpunkt sind keine Berichte eines erhöhten Risikos für Kaposi Sarkome in Homosexuellen bekannt. Weiterhin gibt es keine Untersuchungen der Immunfunktion dieser Population. Die Homosexuellen in dieser Studie hatten jedoch in hoher Anzahl erhöhte Titer (relatives Maß für die Menge von Antikörpern, die nach einer Infektion gegen einen Erreger gebildet werden; wird in Serumverdünnungsstufen ausgedrückt, die noch positive Testreaktionen ergeben) von CMV- und Hepatitis B-Virus-Antikörpern. Obwohl alle diese untersuchten Patienten wiederholte Infektionen, auch andere sexuell übertragbaren Erkrankungen hatten, die in Beziehung zur Pathogenese des Kaposi Sarkoms in dieser Patientengruppe stehen könnten, könnten bis dahin noch undefinierte Faktoren in gleichem Maße bedeutend sein.

(4) 1981-09-26, The Lancet; 688. H.K. Thomsen, M. Jacobsen, A. Malchow-Moeller. Abteilung für pathologische Anatomie und innere Medizin Hvidovre Hospital, Universität von Kopenhagen, Hvidovre, Dänemark. **Kaposi Sarkom unter homosexuellen Männern in Europa.**
Im Frühjahr des Jahres sahen die Autoren zwei Fälle mit Kaposi Sarkom im Hvidovre Hospital in Kopenhagen. Beides waren homosexuelle Männer. Ein Patient hatte nur befallene Lymphknoten, während der andere multiple (viele) Hautläsionen und Tumoren in der Mundschleimhaut hatte. Einer der Patienten war im Sommer 1980 in New York City und hatte dort eine homosexuelle Beziehung gehabt. **Eine Lymphadenopathie (generalisierte Lymphknotenschwellung) entwickelte sich** bei ihm während des Winters 1980/81 und Biopsien von den Lymphknoten, im Februar und Mai 1981 entnommen, zeigten Kaposi Sarkom-Herde. Der andere Patient entwickelte Haut- und

Gaumentumoren während des Frühjahrs 1981. Zwischen den beiden Patienten gab es keinen direkten Kontakt. Die Autoren meinen, daß diese in jungen Nordeuropäern ungewöhnliche Erkrankung **durch eine Infektion hervorgerufen** sein könnte, die Kaposi Sarkome verursacht oder dafür prädisponiert ist. Dies würde unterstrichen durch den Kontakt einer der beiden Patienten mit dem homosexuellen Milieu in New York.

(5) 1981-12-10, The England Journal of Medicine, 305/24; 1425—1431. M. S. Gottlieb, R. Schroff, H. M. Schanker, J. T. Weisman, P. T. Fan, R. A. Wolf, A. Saxon. UCLA School of Medicine, Wadsworth Medical Center Los Angeles. **Pneumocystis-carinii-Pneumonien und Candida Infektionen der Schleimhäute in zuvor gesunden homosexuellen Männern; Evidenz für eine neue erworbene zelluläre Immundefizienz.** Vier zuvor gesunde homosexuelle Männer zogen sich eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie, ausgedehnte Schleimhautinfektionen mit Candida albicans und multiple virale Infektionen zu. In drei der Patienten folgten diese Infektionen auf **ein langdauerndes Fieber unbekannten Ursprungs. In allen vier Patienten konnte Zytomegalie-Virus aus Sekreten isoliert** werden. In einem Patient entwickelte sich ein Kaposi Sarkom **acht Monate**, nachdem er sich mit einer Candida-Infektion des Ösophagus vorstellte. Alle Patienten waren immunologisch anerg (reaktionslos) und lymphopenisch (niedrige Lymphozytenzahlen). Sie hatten keine Lymphozyten-Proliferationsantwort auf lösliche Antigene und Mitogene. Analyse der T-Zell-Subpopulationen im peripheren Blut ergab einen kompletten Verlust der T4-Helfer/Induktorzellpopulation (verantwortlich für die Erkennung von fremden eindringenden Erregern; leiten die Immunreaktion ein) und einen erhöhten Anteil von T8-Suppressor-Lymphozyten (unterdrücken die Immunantwort; negativ regulierend). Die Inversion des T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten läßt nach Ansicht der Autoren vermuten, daß die Zytomegalie-Virus-Infektion ein wichtiger Faktor in der Pathogenese des Immundefizienzstatus ist. Aus Sekreten der Patienten konnten Zytomegalie-Viren isoliert werden, und ein signifikanter Anstieg spezifischer Antikörper zeigte eine kürzliche Infektion oder Reaktivierung an. Die initiale Erkrankung in drei der Patienten glich einer primären Zytomegalie-Virus-induzierten Mononukleose (Vermehrung der Monozyten (Freßzellen), die auch immunologische Fremderkennungsfunktionen haben) in zuvor gesunden Erwachsenen. **Allerdings ist die Persistenz (Fortdauer) des Fiebers über mehr als drei Monate und das Auftreten von Leukopenie (Reduzierung der weißen Blutzellen, zu denen die Lymphozyten zählen) und opportunistischen Infekten kein Charakteristikum einer Zytomegalie-Virus-Mononukleose in einem normalen Wirt. Der klinische Verlauf in diesen Patienten glich eher der primären Zytomegalie-Virus-Infektion in Nierentransplantationspatienten, bei denen die ärztlich verordnete Immundepression durch Medikamente zweifellos die Schwere der Infektion verstärkt.** Die chronischen viralen Infektionen bei drei der Patienten stehen jedoch nicht in irgendeiner Beziehung zur Anwendung immunsuppressiver Medikamente. **Das völlige Fehlen der T-Helfer-Subpopulation war zweifellos der Hauptfaktor, der zur beobachteten Immundefizienz in diesen Patienten beigetragen hat. Der Mechanismus für diesen spezifischen Effekt auf die T-Helfer-Zellen ist nach wie vor unklar, da Zytomegalie-Viren nicht dafür bekannt sind, diese Subpopulation von Lymphozyten direkt zu infizieren. Es ist bekannt, daß Homosexuelle zu 94 % serologische Marker für eine Zytomegalie-Virus-Infektion haben. Das Virus kann in Körpersekreten, auch in Samen, über viele Monate nach Ende der Infektionen abgegeben werden. Es erscheint den Autoren deshalb möglich, daß sexuell aktive homosexuelle Männer häufig durch Exposition mit Samen und Urin von Sexualpartnern reinfiziert werden. Solche Re-Infektionen mit großen Mengen an Virus, bevor sich die zelluläre Immunität erholt hat, könnte zu einer überhandnehmenden chronischen Infektion führen mit nachfolgender Immundefizienz und der Entwicklung von Kaposi Sarkomen.** Die Autoren sehen auch die Möglichkeit, daß die Zytomegalie-Virus-Infektion **ein Resultat und nicht die Ursache** eines T-Zell-Defektes ist, der durch ein **noch nicht entdecktes Agens** ausgelöst wird.

(6) 1981-12-10, The New England Journal of Medicine, 305/24; 1431—1438. H. Masur, M. A. Michelis, J. B. Greene, et al. Abteilung für Medizin, New York Hospital — Cornell, Rockefeller Universität, New York University, Queens Hospital Center Long Island Jewish-Hillside Medical Center, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, Bronx Veterans Administration Medical Center, Brooklyn Veterans Administration Medical Center and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York. **Ein Ausbruch von ambulant erworbener Pneumocystis-carinii-Pneumonie: Erstmanifestation von zellulärer Immundysfunktion.** Zwischen Juli 1979 und April 1981 bemerkten Berater für Infektionskrankheiten in New York mehrere Fälle von Pneumocystis-carinii-Pneumonien in Erwachsenen ohne eine Vorgeschichte, die eine immunologische Inkompetenz vermuten ließ. Berater mehrerer medizinischer Institutionen, die sich regelmäßig zu einer innerstädtischen Konferenz über Infektionskrankheiten treffen, wurden nach ähnlichen Fällen befragt. Von 13 Patienten wurde von 9 Krankenhäusern berichtet. 11 Patienten an 7 Krankenhäusern waren für diese Studie zugänglich. Pneumocystis-carinii-Pneumonien sind gewöhnlich Krankheiten von Personen mit bekannten immunsuppressiven Erkrankungen. **In Erwachsenen ist eine Pneumocystosis (Infektion mit Pneumocystis-carinii) gewöhnlich assoziiert mit Tumoren des Blutbildungssystems oder Organtransplantationen,** obwohl der verbreitete Gebrauch von immunsuppressiver Chemotherapie (insbesondere Kortikosteroide) das Auftreten in Patienten mit einem breiten Bereich von bösartigen und entzündlichen Erkrankungen erleichtert hat. **In Kindern ist Pneumocystosis assoziiert mit primären angeborenen Immundefizienzsyndromen und Proteinkalorischer Unterernährung.** Selten wurde eine Pneumocystosis als Erstmanifestation einer immunologischen Veränderung diagnostiziert. Von den 11 Patienten, über die in dieser Arbeit berichtet wird, waren 6 homosexuell, **7 drogenabhängig** und 2 beides zusammen. Die 11 Patienten hatten alle einen

tiefgreifenden Defekt in der zellvermittelten Immunantwort. Alle Patienten waren anergisch (reaktionslos im Hauttest), hatten eine **Reduktion der T-Lymphozytenzahl** und eine deutlich **unterdrückte lymphoproliferative Antwort auf Mitogene, Antigene und allogenetische** (fremdgenetische) Zellen. Die Reduktion der Immunantwort der Lymphozyten dieser Patienten war eher auf eine Immundysregulation als auf eine Reduzierung der T-Zellen oder Monozyten zurückzuführen. Die wiederholte Testung bei einigen dieser Patienten Monate nach der akuten Pneumocystis-carinii-Pneumonie zeigte, daß die immunologischen Abnormalitäten persistierten. Zusätzlich hatten 5 der Patienten eine orale Candidiasis oder Herpes zoster-Infektion vor dem Ausbruch der Pneumocystis-carinii-Pneumonie, und mindestens 3 Patienten hatten einen histopathologischen Hinweis auf eine Zytomegalie-Virus-Infektion. Fünf hatten nach ihrer Erstmanifestation mit Pneumocystosis eine Infektion mit Mykobakterien (Erreger der Tuberkulose bzw. von Lungenentzündungen), Protozoen (Einzeller) oder Pilzen. Die Infektion mit diesen opportunistischen Agenzien in vivo (im Lebenden) unterstützt klar die in vitro (im Reagenzglas (Labortest)) Befunde eines Defektes der zellulären Immunität. Im Gegensatz zur zellulären Immunität war die **humorale Immunität in allen untersuchten Personen intakt. Ein gemeinsamer Umweltfaktor, der die Immunsuppression hätte verursachen können, wurde in dieser Gruppe von jungen Männern nicht identifiziert.** Sie lebten weder in enger Nachbarschaft, noch benutzten sie ähnliche Medikationen, und ihre engen Bezugspersonen waren klinisch nicht betroffen. Über Narkotikamißbrauch wurde berichtet, daß er ähnliche Immundefekte in vitro hervorrufen könnte wie die hier beschriebenen, doch er war zuvor nie mit Pneumocystosis assoziiert gewesen. Gewisse virale Erkrankungen, die in der homosexuellen Gemeinde verbreitet sind, wie Zytomegalie-Virus-Infektionen können die Immunantwort unterdrücken. **Doch diese viralen Erkrankungen wurden zuvor nicht beschrieben, mit opportunistischen Superinfektionen in dieser Population assoziiert zu sein.** Darüber hinaus ist unklar, ob in Patienten mit Zytomegalie-Virus-Infektion eine Immunsuppression verursacht werden kann, die solche Infektionen nach sich zieht, oder ob die Zytomegalie-Virus-Infektion das Resultat einer **Reaktivierung** ist, die einer initialen Immunsuppression nachfolgt. Die Autoren sind sich **keiner früheren Daten bewußt, die vermuten lassen, daß Immunsuppression unter Homosexuellen sehr häufig sei.** Die Autoren diskutieren auch die Unwahrscheinlichkeit, daß Pneumocystis-carinii selbst der Auslöser der Immunsuppression sein könnte, **da eine Übertragung auf gesunde Menschen, die z. B. in engem Kontakt mit Pneumocystis-Kranken leben, nie beobachtet wurde. Darüber hinaus ist bekannt, daß Pneumocystis-carinii ubiquitäre (überall vorkommende) Organismen sind, mit denen die meisten Menschen in ihrem Leben irgendwann in Kontakt gekommen sind.** Da die Homosexuellen plötzlich eine ganze Reihe von opportunistischen Infektionen (durch Pilze, Viren, Bakterien verursacht) erworben haben, scheint es **unwahrscheinlich, daß dieser Ausbruch einzig und allein auf einen neuen virulenten oder resistenten Stamm von Pneumocystis-carinii zurückzuführen ist.** Der Ausbruch scheint wahrscheinlicher in Beziehung zu stehen zu einem noch **unbekannten Prozeß mit immunologischen Konsequenzen.** Die **hohe Sterblichkeitsrate scheint ebenfalls wahrscheinlicher auf eine immunologische Ursache zurückzuführen zu sein als auf einen einzigen spezifischen** Organismus oder Besonderheiten der klinischen Behandlung.

(7) 1981-12-10, The New England Journal of Medicine, 305/24; 1439—1444. F.P. Siegal, C. Lopez, G. S. Hammer, et al. Abteilung für klinische Immunologie und Infektionskrankheiten des Mount Sinai Medical Center und Memorial Sloan-Kettering Center, New York. **Schwere erworbene Immundefizienz in männlichen Homosexuellen, die sich durch chronische, perianale ulcerierende Herpes-simplex Läsionen manifestiert.**
Vier homosexuelle Männer stellten sich mit ständig zunehmenden perianalen (um den Anus) Ulzerationen (Geschwürsbildungen) vor, von denen Herpes-simplex-Viren (verursacht Fieberbläschen) kultiviert werden konnten. Jeder Patient hatte einen längeren Krankheitsverlauf, der charakterisiert war durch Gewichtsverlust, Fieber und Infektionen durch andere opportunistische Mikroorganismen, einschließlich Zytomegalie-Viren, Pneumocystis-carinii und Candida albicans. Drei Patienten starben. Kaposi Sarkome entwickelten sich im 4. Patienten. Alle Patienten hatten eine unterdrückte zelluläre Immunantwort, wie durch Hautanergie, Lymphopenie und schwache oder fehlende Antwort auf Mitogene (Wachstumsfaktoren) und Antigene (Stoffe, gegen die Antikörper gebildet werden) in vitro (im Reagenzglas) festgestellt wurde. Die natürliche Killerzellaktivität (unspezifische Immunreaktion) gegen Herpes-simplex-infizierte Zielzellen war in allen Patienten reduziert. Das Fehlen von wiederholten Infektionen oder einer histologischen Evidenz von lymphoproliferativen (bösartig wachsende Lymphozyten) oder anderen neoplastischen (bösartige Neubildungen) Veränderungen in der Krankengeschichte läßt vermuten, daß die Immundefekte erworben waren. Die Diagnosen erfolgten zwischen **Juli 1979 und Juli 1980.** Ulzerierende Läsionen, durch Herpes-simplex-Virus verursacht, werden gewöhnlich nur in Patienten beobachtet, die schwere zelluläre Immundefizienzen aufweisen, die mit anderen zugrundeliegenden Erkrankungen assoziiert sind. Bei diesen 4 Patienten, von denen angenommen wird, daß sie nicht zuvor schon immunsupprimiert waren, lassen die Hautveränderungen vermuten, daß ein Faktor wirksam ist, der allen Patienten gemeinsam ist. Die Tatsache, daß alle homosexuell waren, ist überraschend. Berichte über Kaposi Sarkome und opportunistische Infektionen, ähnlich wie die, die von den Autoren beobachtet wurden, lassen nach deren Ansicht vermuten, daß die eigenen Befunde **Teil einer nationalen Epidemie der Immundefizienz unter männlichen Homosexuellen** sind. Der hervorstechendste und bis dahin unerklärte immunologische Befund in diesen 4 Männern war eine **tiefgreifende Lymphopenie.** Viele der immunologischen Defizite, die gemessen wurden, konnten diesem Stadium der Lymphozytendepletion zugeschrieben werden. Der Defekt kann charakterisiert werden als ein progredientes (fortschreitend)

Stadium der Lymphozytenreduktion und nachfolgende Dysfunktion, in dem die zelluläre Immunität prinzipiell betroffen ist. Als **mögliche Ursachen diskutieren die Autoren die Infektion mit Zytomegalie-Viren,** die bei Homosexuellen weit verbreitet sind, genetische Prädisposition, Fehl- und Unterernährung bzw. eine Anomalie in der Immunabwehr. Versuche, die Fehl- und Unterernährung zu korrigieren, verliefen erfolglos. Der Versuch, Abnormalitäten in den isolierten Herpes-simplex-Virus-Stämmen zu finden, war nicht von Erfolg gekrönt. **Alle Virus-Isolate waren epidemiologisch nicht miteinander verwandt, was gegen das Erscheinen einer neuen aggressiven Variante spricht.**

(8) 1981-12-10, The New England Journal of Medicine, 305/24; 1465—1467. Editorial (Beitrag eines Editors), D. T. Durack, Duke University Medical Center, Durham. **Opportunistische Infektionen und Kaposi Sarkome in homosexuellen Männern.**
Im Sommer 1981 schreckten die US-amerikanischen Seuchenüberwachungsbehörden Centers for Disease Control (CDC) die medizinische Welt mit einer Nachricht über einen unerwarteten Ausbruch von Pneumocystis-carinii-Pneumonien und Kaposi Sarkomen in jungen homosexuellen Männern auf, die keinen bekannten Grund hatten, diese ungewöhnlichen Erkrankungen zu erwerben. Mehr als 160 Beispiele wurden bereits bei den CDC analysiert, und jede Woche wird von 5 bis 6 neuen Fällen berichtet. 8 Fälle von Kaposi Sarkomen in jungen homosexuellen Männern in New York wurden von der Zeitschrift Lancet gemeldet, und in derselben Ausgabe der Zeitschrift, in der dieser Artikel erscheint, werden weitere detaillierte Berichte des Syndroms veröffentlicht (3 Artikel, 19 Patienten, 32 Autoren). Die Patienten sind typischerweise junge homosexuelle Männer, von denen die meisten in großen Städten leben und von denen viele Drogen benutzen. Die Infektionserreger, von denen sie betroffen werden, besitzen eine geringe Pathogenität (Krankheitspotential) und erzeugen häufig nur in gesundheitlich angegriffenen Personen (sog. opportunistische) Infektionen. **Die Todesrate ist erschreckend hoch; 2/3 der Patienten,** die in derselben Ausgabe der Zeitschrift beschrieben werden, **sind bereits gestorben, wie 1/3 der Patienten, die insgesamt den CDC berichtet worden sind.** Mindestens **ein Dutzend mikrobiologischer Spezies, die Erkrankungen in diesen Patienten hervorriefen, konnten bisher nachgewiesen werden.** Darunter Viren wie Zytomegalie-Virus und Herpes-simplex-Virus, Bakterien wie Mykobakterium tuberkulosis (Erreger der Tuberkulose), Mykobakterium avium-intrazellulare (harmloser Erreger, der in AIDS-Patienten Lungenentzündungen verursacht) und Klebsiella pneumoniae (Darmbewohner) sowie andere gramnegative aerobe Stäbchenbakterien (häufig Erreger von Darm- und Allgemeininfektionen), Pilze wie Candida albicans, Cryptococcus neoformans (weitverbreiteter Pilz, der häufig in Taubenexkrementen vorkommt und in abwehrgeschwächten Menschen Lungen- und Hirnhautentzündungen hervorruft) und Protozoen (Einzeller) wie Pneumocystis-carinii, Toxoplasma gondii (verursacht schwere Schäden an ungeborenen Kindern) und Entamoeba histolytica (Erreger der Amöbenruhr). Ein Blick auf diese Liste zeigt zwei Dinge: **Die Lücke in der Immunabwehr des Wirtes ist sehr breit und nicht limitiert auf irgend eine Klasse von Mikroben, und die Pathogene sind hauptsächlich solche, die in Patienten mit einer defekten zellulären Immunität erwartet würden.** Die Evidenz eines zellulären Defektes wird unterstützt durch den Nachweis einer kutanen Anergie (immunologische Reaktionslosigkeit der Haut), einer dramatischen Lymphopenie (Reduzierung der Lymphzellen), einer Verringerung der T-Lymphozyten, einer Reduzierung der Antwort der Lymphozyten auf Wachstumsstimuli und einem Defekt der Aktivität der natürlichen Killerzellen. Die **humorale (Antikörpervermittelte) Immunantwort scheint normal** zu sein. Die Art und Vielfältigkeit der Pathogene (Krankheitserreger) und die Schwere vieler der Erkrankungen zeigen, daß die normale immunologische Abwehr schwer betroffen ist. Bis die eigentliche Ursache des Immundefektes in den Wirten verstanden ist, besteht die einzige Möglichkeit, die Sterblichkeitsrate zu reduzieren, in einer frühen und spezifischen Therapie jeder einzelnen behandelbaren Infektion. Die zentrale Frage ist die Frage nach der Ursache. Homosexuelle Männer, insbesondere solche, die viele Partner haben, haben auch eine höhere Wahrscheinlichkeit als die allgemeine Population, sexuell übertragbare Krankheiten zu erwerben. Dazu gehören Hepatitis B-, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren (Erreger des Pfeiffer'schen Drüsenfiebers), von denen bekannt ist, daß sie eine Immunsuppression verursachen können. Viele der beschriebenen Patienten hatten eine zunehmend schwere, **unspezifische Erkrankung, die durch Abgeschlagenheit, Fieber, Gewichtsverlust, Lymphadenopathie und orale Candidiasis** gekennzeichnet war, **mehrere Monate vor dem Beginn schwerwiegender opportunistischer Infektionen.** Der Autor fragt, ob diese Charakteristika Manifestationen einer **primären immunsuppressiven viralen Erkrankung sind, und,** wenn dem so ist, ob sowohl die Tumoren wie die opportunistischen Infektionen sekundäre Phänomene sind und sie mehr die Art des Todes repräsentieren als die eigentliche Todesursache. Allen bisherigen Berichten gemeinsam ist eine vorausgegangene oder laufende Zytomegalie-Virus-Infektion in den betroffenen Patienten. Es ist bekannt, daß **Zytomegalie-Viren (CMV) in Menschen und Mäusen Immunsuppressionen verursachen können und daß das Virus in hohen Titern über mehrere Monate in Samenflüssigkeit und Urin persistieren kann. Zytomegalie-Virus-Infektionen, die experimentell parallel zu bakteriellen und Pilzinfektionen in Mäusen verliefen, erhöhten deren Todesrate.** Die Arbeitsgruppe um Rubin et al., Transplantation 1977, 24; 458—464, (nicht zitiert) konnte zeigen, daß **Zytomegalie-Virus-Infektionen assoziiert sind mit Leukopenien** (Reduktion der weißen Blutzellen, zu denen die Lymphozyten gehören) und **die Patienten für opportunistische Infektionen mit anderen Erregern prädisponieren.** Gottlieb et al. argumentieren deshalb in ihrer Arbeit über AIDS-Patienten im New England Journal of Medicine, 1981, 305; 1425—1431 (Zitat (5)), daß das CMV selbst hochgradig verdächtig sei, das Syndrom zu verursachen. Andererseits **haben 90 % der homosexuellen Männer Antikörper gegen Zytomegalie**-Viren. Deshalb könnten positive

CMV-Kulturen nichts anderes repräsentieren, als eine **Reaktivierung einer latenten Infektion, verursacht durch die Immunsuppression, wie es auch vorhersagbar in Transplantationsempfängern geschieht.** Auch das Kaposi Sarkom scheint mit dem Zytomegalie-Virus assoziiert zu sein, wie serologische Studien ergeben haben. Ferner wurde das **Zytomegalie-Virus Genom (Erbmaterial) in Kaposi Sarkom Geweben entdeckt. Die Zytomegalie-Virus-Hypothese leidet jedoch an einem offensichtlichen Problem. Sie erklärt nicht, warum dieses Syndrom so augenscheinlich neu ist. Homosexualität ist so alt wie die menschliche Geschichte und Zytomegalie-Viren sind vermutlich kein neues Pathogen. Ähnliches gilt für Pneumocystis-carinii, das seit ungefähr 30 Jahren bekannt ist, und, vorausgesetzt die Proben wurden richtig entnommen und korrekt gefärbt, einfach zu identifizieren ist. Die aktuellen Hinweise deuten auf ein tatsächlich neues Syndrom hin, das nicht einfach dadurch erklärt werden kann, daß frühere Fälle nicht diagnostiziert werden konnten.** Deshalb muß angenommen werden, daß **neue Faktoren** die Wirts-Parasiten-Beziehung gestört haben müssen. Sogenannte Freizeitdrogen sind eine der Möglichkeiten. Sie werden in breitem Maße in den Städten angewendet, in denen die meisten Fälle aufgetreten sind, und die einzigen Patienten, über die berichtet wurde und die keine Homosexuellen waren, waren Drogenabhängige. Möglicherweise ist die eine oder andere dieser Freizeitdrogen ein immunsuppressives Agens. Die Hauptkandidaten dafür sind Nitrate, die gewöhnlich inhaliert werden, um den Orgasmus zu intensivieren. Die Amylnitrat-Benutzer haben eine höhere Wahrscheinlichkeit als die Nichtbenutzer, **mehrere 100 Sexualpartner** zu haben und sich Geschlechtskrankheiten zuzuziehen. Vorläufige Daten zeigen, daß diese Untergruppe das höchste Risiko der Immunsuppression aufweist. Der Autor postuliert, daß die kombinierten Effekte persistierender viraler Infektionen zusammen mit der Benutzung der immunsuppressiven Drogen in einigen genetisch prädisponierten Männern dieses Syndrom hervorrufen könnten. Während der Frühstadien könnten die Patienten lediglich eine unspezifische Erkrankungsphase durchmachen mit geringgradigen Infektionen wie oraler Candidiasis. Dann könnte sich Kaposi Sarkom als opportunistischer Tumor entwickeln, möglicherweise durch Zytomegalie-Viren induziert, der durch das Fehlen der Immunüberwachung ausbrechen kann. Schließlich, bei zunehmender Schwere der Immunsuppression, könnten schwere opportunistische Infektionen auftreten.

(9) 1981-12-12, The Lancet II; 1325—1326. Editorial, Autor unbekannt. **Immunsupprimierte Homosexuelle.**

Im Juni d. J. 1981 beschrieben Gottlieb und Mitarbeiter in der MMWR, 30, 250—252 (1981) (Zitat (1)) 5 junge homosexuelle Männer, die zuvor bei guter Gesundheit waren, mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Sie wurden in 3 Kliniken in Los Angeles behandelt. Gleich danach erschienen Berichte über 26 junge Homosexuelle mit einer ungewöhnlich schweren Form des Kaposi Sarkoms, das sowohl die Haut wie lymphatische Organe befiel. Fünf dieser 26 Patienten hatten auch opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-carinii-Pneumonie, Kryptokokkose und schwere Candidiasis, die gewöhnlich nur in schwer immunsupprimierten Wirten gefunden wird. Bis zum August wurden 70 weitere Fälle mit Kaposi Sarkom und/oder Pneumocystis-Pneumonien bestätigt. Gegenwärtig kennen die CDC **nahezu 180 Fälle, und die Zahl erhöht sich um 7 bis 10 pro Woche. Die Epidemie scheint hauptsächlich begrenzt auf städtische Gebiete von New York und Kalifornien. Die meisten Patienten sind junge weiße Männer (95 % weniger als 50 Jahre alt und 94 % sind homo- oder bisexuell). Die Mortalität beträgt alarmierende 40 %.** Was das Auftreten von Kaposi Sarkomen und opportunistischen Infektionen in einer zuvor gesunden Population junger Männer so außerordentlich macht, ist die Tatsache, daß Kaposi Sarkome seltene vaskuläre (von Gefäßen ausgehende) bösartige Neubildungen sind, die typischerweise Hautläsionen in älteren Männern verursachen und einen, selten tödlichen, Verlauf über 8 bis 13 Jahren nehmen. Pneumocystis-carinii, das eine schwere interstitielle (im Bindegewebe) Lungenentzündung verursacht, war ursprünglich **in unterernährten Kindern beobachtet worden und tritt jüngeren Datums in immunsupprimierten Patienten auf.** In bezug auf die Ursache des Ausbruchs von solch bizarren Infektionen und einem seltenen Tumor in jungen homosexuellen Männern wird die Rolle des Zytomegalie-Virus diskutiert. **Zytomegalie-Viren wurden in fast allen betroffenen Männern festgestellt. Mäuse, die einer subletalen Dosis von Zytomegalie-Viren ausgesetzt wurden, zeigten eine erhöhte Sterblichkeitsrate an bakteriellen und Pilzinfektionen. Eine Assoziation von Zytomegalie-Viren mit dem Kaposi Sarkom wurde ebenfalls festgestellt und weiterhin wurde gefunden, daß Zytomegalie-Virus-Infektionen zu einer Umkehrung des Verhältnisses der T-Helfer/T-Suppressorzellen führt. Diese letzten Beobachtungen erhalten dadurch klinische Relevanz, daß sie in Nierentransplantationspatienten gefunden wurden, von denen die meisten opportunistische bakterielle oder Pilzinfektionen entwickelt hatten, zusammen mit einer aktiven Zytomegalie-Virus-Erkrankung. CMV ist extrem häufig unter homosexuellen Männern in Amerika. In einer Studie waren 94 % von 190 Homosexuellen serologisch positiv für CMV im Gegensatz zu 54 % bei Heterosexuellen oder 43 % bei männlichen Blutspendern. Gerade aber die Tatsache, daß CMV in dieser Population so weit verbreitet ist, macht es schwierig herauszufinden, ob CMV eine ursächliche Rolle spielt.** Selbst wenn CMV bei dieser Erkrankung involviert ist, ist es unwahrscheinlich, daß es alleine verantwortlich ist für den schweren Immundefekt, der sich augenscheinlich in diesen Patienten entwickelt. Einige andere Faktoren, die entweder allein oder zusammen mit CMV wirksam sind, müssen für die Depression der zellvermittelten Immunabwehr verantwortlich sein und vielleicht auch für die Reaktivierung von latenten (unterschwellig, schlummernd) CMV-Infektionen. Solche Faktoren können mehrere Freizeitdrogen beinhalten, die von Homosexuellen benutzt werden oder neue unbekannte Umweltschadstoffe oder sogar ein anderes **infektiöses Agens; die Parallelen mit der Legionärserkrankung (plötzlicher Ausbruch schwerer Lungenentzündungen während eines Kongresses**

von amerikanischen Kriegsveteranen durch das bis dahin unbekannte Bakterium Legionella pneumoniae) sind deutlich.

(10) 1981-12-12, The Lancet II; 1338—1339. R.O. Brennan, D.T. Durack. Abteilung für Infektionskrankheiten, Abteilung für Medizin, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, **Gay compromise syndrome** (Schwulensyndrom).
Die Autoren berichten über einen Fall eines homosexuellen Mannes mit Kaposi Sarkom-ähnlichen Läsionen, Zytomegalie-Virus — Ausscheidung im Urin, gefolgt von einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie und Kryptokokken-Pneumonie. Sie sehen diesen Fall in einer Reihe mit einem beschriebenen Ausbruch von opportunistischen Lungeninfektionen und/oder Kaposi Sarkomen in homosexuellen Männern, die im selben Jahr in mehreren Artikeln beschrieben wurden und in den Vereinigten Staaten beobachtet worden waren. Der erste Bericht betraf 5 Männer mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie, ein Monat später ein Bericht über 26 Homosexuelle mit Kaposi Sarkomen, von denen 5 opportunistische Infektionen mit Pneumocystis-carinii und Toxoplasmose entwickelten. Zwei spätere Berichte listeten 108 Fälle mit Kaposi Sarkom und/oder Pneumocystis-carinii-Pneumonie auf, wobei 94 % der Patienten homosexuell und bisexuell waren. In bezug auf die Ursache der Immunsuppression zitieren die Autoren eine Hypothese, **wonach CMV-Infektionen gewisse Immunantworten in Menschen und Versuchstieren supprimieren können. Wegen der hohen Inzidenz von CMV-Antikörpern in der gesamten homosexuellen Population scheint es den Autoren schwierig, diese Hypothese zu belegen.** Ihre Befunde sind in Übereinstimmung mit der Möglichkeit, daß CMV-Infektionen zur Immunsuppression beitragen könnten. Eine andere Möglichkeit ist, daß eine der benutzten Freizeitdrogen subimmunsuppressiv sein könnte. Kandidatendrogen wären Äthylchlorid und Amyl- oder Butylnitrat.

(11) 1981-12-12, The Lancet II; 1339. R.M. Du Bois, M.A. Branthbaith, J.R. Mikhal, J.C. Batten, Brompton Hospital, London, Royal National Hospital Bournemouth. **Primäre Pneumocystis-carinii- und Zytomegalie-Virusinfektionen.**
Pneumocystis-carinii-Pneumonien betreffen fast immer immunsupprimierte Patienten. Jüngste Berichte aus den Vereinigten Staaten beschrieben das Auftreten von Pneumocystis-Pneumonien in 61 Patienten ohne klinisch offensichtliche Immundefizienz. 51 der Patienten waren homosexuell, und 5 Patienten hatten frühere oder akute Zytomegalie-Virusinfektionen. Die Autoren berichten nun über einen 48jährigen Homosexuellen mit einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie und Zytomegalie-Virus-Infektion, ohne daß eine zugrundeliegende Immundefizienz bei ihm gefunden werden konnte. Sie glauben, daß dies **der erste Bericht über diese Erkrankung im Vereinigten Königreich** ist. Der Mann hatte **eine dreimonatige Geschichte mit Gewichtsverlust und einer 3 Wochen dauernden generellen Abgeschlagenheit und zunehmender Atemlosigkeit** nach Anstrengung. Vor dieser Erkrankung war er gesund und benutzte keine Drogen. Er flog jährlich nach Miami/Florida, um homosexuelle Freunde zu treffen, mit denen er Sexualkontakt hatte. Sein letzter Besuch vor dieser Erkrankung lag neun Monate zurück. Keiner seiner Kontaktpersonen war zu dem Zeitpunkt seines Besuches krank, und sie entwickelten auch danach keine Krankheitszeichen. Seine Pneumocystis-carinii-Pneumonie wurde histologisch gesichert. Er starb am 10. Tag nach Einlieferung ins Krankenhaus.

(12) 1982-01-28, The New England Journal of Medicine, 306/4; 248—252. **Spezieller Bericht: Epidemiologische Aspekte des gegenwärtigen Ausbruchs von Kaposi Sarkomen und opportunistischen Infektionen.**
Bericht der Sondergruppe der CDC für Kaposi Sarkome und opportunistische Infektionen. Die 32 zur Sondergruppe gehörenden Personen sind namentlich im Artikel aufgelistet. Die Überwachungs- und Berichtsmethoden umfassen Fallberichtsvordrucke für biopsiebestätigte Fälle von Kaposi Sarkomen in Personen unter 60 Jahren ohne zugrundeliegende bekannte immunsuppressive Erkrankung oder Therapie, Berichte über lebensbedrohliche, tödliche opportunistische Infektionen, bestätigt durch Biopsie oder Kultur, von Patienten ohne bekannte Grunderkrankung oder immunsuppressiver Therapie. **Bei jedem berichteten Fall befragte ein Epidemiologe den überwachenden Arzt per Telefon und nahm sowohl demographische Daten (Alter, Rasse, Ehestatus, sexuelle Vorlieben und Wohnort) als auch klinische Informationen (Erkrankungen, Daten und Methoden von Diagnosen, Daten des Beginns von Zeichen und Symptomen, Geschichte prädisponierender Bedingungen und Resultate der Therapie) auf. Um die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) des Kaposi Sarkoms vor 1980 zu untersuchen, nahm die Sondergruppe Kontakt mit Epidemiologen auf, die an Stellen mit Tumorregistern arbeiten. Darüber hinaus überwachten Epidemiologen oder Angestellte der CDC Ärzte in 18 großstädtischen Gebieten der USA durch Briefe und Telefonanrufe, um Angaben über Kaposi Sarkomen in Personen unter 60 Jahren und opportunistische Infektionen in Patienten ohne bekannten prädisponierenden Faktor seit 1979 zu erhalten.** Zumindest wurden **die Leiter von Abteilungen für Infektionskrankheiten, Dermatologie, Onkologie und Pathologie von allen größeren Krankenhäusern in ihren Gemeinden kontaktiert.** Auch wurde versucht, mit Ärzten Kontakt aufzunehmen, von denen bekannt war, daß sie Patienten mit sexuell übertragbaren Erkrankungen behandeln. **Anfang August 1981 wurde an alle staatlichen Gesundheitsbehörden eine formelle Anfrage gestartet, den CDC Verdachtsfälle zu melden, die in die Falldefinition hineinpassen. Mehrere dieser Agenturen begannen aktive Überwachungsmaßnahmen. Seit 1967 sind die CDC die einzige Institution in den Vereinigen Staaten, die Pentamidin zur Behandlung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie zur Verfügung stellen können. Vom 1. Januar 1967 bis zum 10. November 1981 wurden routinemäßig Daten über die zugrundeliegenden Erkrankungen solchermaßen behandelter Patienten gesammelt. Der aktuelle Ausbruch von Kaposi Sarkomen und Pneumocystis-carinii-Pneumonien sowie andere opportunistische Infektionen ist höchst ungewöhnlich.** Kaposi Sarkome sind eine seltene bösartige Tumorerkrankung, die hauptsäch-

lich ältere Männer befällt und selten den Tod verursacht. Die jährliche **Inzidenz in den Vereinigten Staaten wird auf 0,021 bis 0,061 je 100 000 Einwohner geschätzt. Durch das lokal begrenzte Auftreten von 88 Kaposi-Fällen bei Männern unter 60 Jahren ergibt sich in den betroffenen Städten unter den altersspezifischen homosexuellen männlichen Risikogruppen ein 100fach erhöhtes Risiko im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung.** Obwohl **Pneumocystis-carinii jährlich in den Vereinigten Staaten mehrere 100 schwere Pneumonien verursacht,** wurden diese bisher fast ausschließlich in Patienten gefunden, deren Immunität durch eine Grunderkrankung, eine immunsuppressive Therapie, oder beides beeinträchtigt war. **Während der Zeit von 1967 bis 1970, als Pentamidin das einzige empfohlene Medikament zur Behandlung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie war, wurde nur ein einziger Fall in einem Patienten bestätigt, in dem keine zugrundeliegende Erkrankung festgestellt werden konnte. Die jüngsten Rückblicke auf Pentamidinanforderungen bestätigen die Seltenheit dieser Erkrankung unter Gesunden ohne zugrundeliegende** Grundkrankheiten. Das simultane Auftreten von Kaposi Sarkomen und Pneumocystis-carinii-Pneumonien unter homosexuellen Männern des gleichen Alters der gleichen Rasse, und die alle im gleichen geographischen Gebiet lebten, läßt sehr stark **vermuten, daß in diesen Männern eine Immunsuppression als einzige Ursache dieser Epidemie** auftritt. Pneumocystis-carinii-Pneumonien sind typischerweise Erkrankungen immunsupprimierter Patienten. Wenn eine **Immunsuppression die eigentliche zugrundeliegende Ursache** dieser Erscheinungen darstellt, dann könnten Kaposi Sarkome und Pneumocystis-carinii-Pneumonien **lediglich die Spitze des Eisbergs darstellen.** Andere Ausprägungen könnten weniger leicht erkennbar sein oder längere Latenzperioden haben. Während der Untersuchung dieses Ausbruchs erhielten die Autoren zahlreiche Berichte von Ärzten über junge homosexuelle Männer mit nicht lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen, **unerklärlicher langandauernder Lymphadenopathie oder Tumoren des lymphatischen** Systems. Obwohl sporadische Fälle von lymphatischen Tumoren schwierig zu interpretieren sind, sind diese Berichte bedenklich, da beobachtet wurde, daß Kaposi Sarkome häufig mit anderen primären Tumoren assoziiert sind. In einer Serie, die von Safai et al. (Cancer, 1980, 45; 1472—1479, nicht zitiert) beschrieben wurde, entdeckten die Autoren eine 20fache Erhöhung an lymphatischen Tumoren in Patienten mit Kaposi Sarkomen. Zur Rolle des Zytomegalie-Virus führen die Autoren aus, daß diese Viren zwar mit Kaposi Sarkomen assoziiert sind und Homosexuelle in hohem Maße durchseucht sind, diese Viren aber auch in der Normalbevölkerung weit verbreitet sind und **nie solche zerstörerischen Effekte in anderen Populationen gezeigt hätten.** Reaktivierung einer Zytomegalie-Virus-Infektion sei in immunsupprimierten Menschen sehr häufig, und die Rolle dieses Virus bei diesem Ausbruch kann nicht auf einfache Weise definiert werden. In bezug auf eine Arbeit von Masur et al., New England Journal of Medicine, 1981, 305; 1431—1438 (Zitat (6)), in der **Drogenabhängige** als eine weitere AIDS-Risikogruppe identifiziert worden waren, diskutieren die Autoren die Rolle von Inhalationsdrogen (Poppers). In einer von den Autoren durchgeführten Befragung von 420 homosexuellen Männern in New York und San Francisco war die Frequenz des Nitratgebrauchs eng korreliert mit der Anzahl der Sexualpartner während desselben Berichtszeitraumes. Dies läßt vermuten, daß die Benutzung von Nitraten mit anderen hypothetischen ätiologischen Faktoren assoziiert sein kann wie sexuell übertragbare Infektionen, Antibiotika zur Behandlung oder Prävention dieser Infektionen, dem Sexualverhalten, dem Ort, wo die Partner aufgesucht werden, und vielleicht dem Gebrauch anderer Drogen. Studien, um die Rolle (wenn überhaupt) zu untersuchen, die Nitrate als Risikofaktor für Kaposi Sarkome und Pneumocystis-carinii-Pneumonien beinhalten, müssen die Effekte dieser anderen Variablen in Erwägung ziehen. Bis zum 13. Januar 1982 waren 216 Fälle dem CDC bekannt, **88 (40,8 %) waren gestorben.**

(13) 1982-01-30, The Lancet; 286. M. A. Conant, P. Volberding, V. Fletscher, F. I. Lozada, S. Silverman. Kaposi Sarkom Klinik und Abteilung für oral medizine, University of California Medical Center, San Francisco, California. **Plattenepithel-Karzinom im Sexualpartner eines Kaposi Sarkom-Patienten.**

An die Kaposi Sarkom Klinik der Universität von Kalifornien, San Francisco, wurde ein 35jähriger Mann mit progressivem Karposi Sarkom überwiesen. Der Patient war von seinem 29jährigen Partner begleitet worden. Dieser hatte einen schmerzhaften Knoten im hinteren Anteil seiner Zunge seit zwei Monaten. Eine Lymphadenopathie war nicht festzustellen. Die ganze betroffene Stelle war befallen mit einer Leukoplakie (Vorstadium eines Tumors) und geschwürigen Bereichen. Drei Biopsien ergaben, daß der gesamte Zungenbereich von einem Plattenepithelkarzinom und schwerer Dysplasie (Vorstadium der Tumorentstehung auf histologischer Ebene) betroffen war. Plattenepithelkarzinome sind in immunsupprimierten Individuen häufiger als in der Normalbevölkerung. Das Auftreten dieser Form eines Tumors in einem 35jährigen, ansonsten gesunden Mann ist höchst ungewöhnlich. Die Tatsache, daß er Sexualpartner eines Patienten mit aggressivem Kaposi Sarkom ist, könnte höchst signifikant sein. Es wird vermutet, daß die Ausbreitung irgendeines unbekannten Agens von Patient zu Patient in der Ätiologie des Syndroms beteiligt sein könnte. Friedman-Kien (kalifornischer Dermatologe, einer der Erstbeschreiber des Kaposi Sarkoms bei AIDS) berichtete, daß vier seiner ersten 40 Fälle einander kannten, und die Autoren haben ein ähnliches Muster an der Westküste beobachtet.

(14) 1982-02-20, The Lancet I; 412—415. J. J. Goedert, W. C. Wallen, D. L. Mann. National Cancer Institute, and Infektion Diseases Branch, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, Department of Surgery, Uniformed Services University of the Health Sciences, Naval, Medical Research Institut, Bethesda und Medical Research Institut, Rockville, Maryland. **Amyl-Nitrate können Lymphozyten in homosexuellen Männern verändern.**

Bis zum Berichtszeitpunkt haben die Centers for Disease Control 200 Fälle mit Pneumocystis-carinii-Pneumonien oder Kaposi Sarkom unter zuvor gesunden homosexuellen Männern berichtet. Diese Patien-

ten hatten eine tiefe Suppression der zellvermittelten Immunität unbekannter Ursache. Mögliche Gründe für die schwere Immundefizienz bei diesen Männern könnten nach Ansicht der Autoren Hyperinfektionen mit Zytomegalie-Viren sein oder andere **sexuell übertragene Agenzien oder der Langzeitgebrauch von Amyl-Nitraten, wie es zum Berichtszeitpunkt als ein sexuelles Stimulans in Mode ist.** Amyl-Nitrate kamen in den späten 60er Jahren in weiten Gebrauch, und die Drogen verursachen sofortige Gefäßerweiterung von kurzer Zeitdauer. Sie sind überall erhältlich und werden offen in homosexuellen Bädern und Bars benutzt. Die Autoren verglichen klinische, virologische und immunologische Daten von zwei homosexuellen Männern mit Kaposi Sarkom und 15 gesunden homosexuellen Freiwilligen. Die Kaposi-**Patienten hatten über einen langen Zeitraum Amyl-Nitrate benutzt, und sie hatten einen niedrigen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten und hohe Antikörpertiter (relatives Mengenmaß in Verdünnungsstufen) gegen** Zytomegalie-Viren. Acht der 15 Freiwilligen waren ebenfalls regelmäßige Amyl-Nitratbenutzer, und sieben von ihnen hatten niedrige T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten wegen erhöhter T-Suppressor und erniedrigter T-Helferzell-Zahlen. Obwohl alle untersuchten Personen hohe CMV-Antikörpertiter aufwiesen, **waren diejenigen mit niedrigen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten in erster Linie Amyl-Nitratbenutzer.** Daraus schließen die Autoren, daß Zytomegalie-Virus-Infektionen allein nicht ausreichen, die typischen T-Zell-Populationsveränderungen hervorzurufen. **Gegen Zytomegalie-Viren als Ursache der Erkrankung sprechen die Tatsachen, daß über 94 % aller Homosexuellen seropositiv sind und in den von den Autoren untersuchten Patienten sehr hohe Antikörpertiter gefunden wurden. Dies läßt nach ihrer Ansicht auf eine Hyperimmunisierung schließen. Bisher konnte kein neuer Zytomegalie-Virus-Stamm identifiziert werden, der diese lokale Häufung des Ausbruchs des Syndroms hätte erklären können. Auch gab es keinerlei genetische Verwandtschaft zwischen verschiedenen CMV-Isolaten aus den PCP bzw. Kaposi-Patienten.** Hohe Zytomegalie-Antikörpertiter in den untersuchten Homosexuellen waren jedoch nicht korreliert mit niedrigen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten. Deshalb ist nicht zu erwarten, daß **häufige CMV-Infektionen, anders als eine akute CMV-Infektion eine Immunsuppression induziert. Chronisch erniedrigte T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten wurden fast ausschließlich in solchen Personen gesehen, die häufig Amyl-Nitrate benutzt hatten.** Deshalb liefern nach Ansicht der Autoren ihre Daten eine vorläufige Evidenz, daß Amyl-Nitrat induzierte Immunsuppression zusammen mit häufiger Exposition gegenüber CMV-Infektionen homosexuelle Männer prädisponiert, Pneumocystis-carinii-Pneumonien und Kaposi Sarkome zu erwerben. Sie fanden **keine Verbindung zwischen Amyl-Nitrat induzierter Immunsuppression und irgendwelchem Histokompatibilitäts-Antigen, wie z.B. dem berichteten HLA-DR 5.**

(15) 1982-03-26, JAMA 247/12; 1739—1741. R. Johnson, S. N. Horwitz, P. Frost. Department of Dermatology, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach. **Fallbericht über einen homosexuellen Patienten mit Kaposi Sarkom und zusätzlichen allgemeinen Krankheitssymptomen.**
Der Tumor wurde im Mai 1980 nachgewiesen. Im **August 1980 traten Lymphadenopathie (generalisierte Lymphknotenschwellungen), Fieber und Proktitis (Entzündungen des Enddarmes,** bei Homosexuellen durch Analverkehr sehr häufig) durch Geschlechtskrankheiten auf, jedoch keine Pilze und keine PCP. Post mortem (nach dem Tod) wurde eine Candida Ösophagitis (Hefepilzerkrankung der Speiseröhre, auch bei leicht Immunsupprimierten häufiges Symptom einer Immunschwäche) und Zytomegalie-Virus-Infektionen in den Lungen festgestellt. Todesursache: Gastrointestinale (Magen und Darm-)Blutungen aus Tumorläsionen. Kaposi Sarkome sind in den Vereinigten Staaten sehr selten. Daher ist es äußerst auffällig, daß mehrere Fälle mit diesen Tumoren in homosexuellen Männern in New York und Kalifornien entdeckt wurden. Die Symptome sind assoziiert mit Pneumocystis-carinii-Pneumonien, Toxoplasmose, Kryptokokken Meningitis, Herpes simplex Virus (Erreger der Fieberbläschen und der Gürtelrose), Zytomegalie-Virus- und Candida-Infektionen. Bei vier Fällen gab es Hinweise auf eine zelluläre Immundefizienz.

(16) 1982-04-02, JAMA 247/13; 1860—1861. R.E. Waldhorn, E. Tsou, D.M. Kerwin, Georgetown University School of Medicine, Washington DC. **Fallbericht über einen zuvor gesunden homosexuellen Mann mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie.**
Weitere Symptome: **Abmagerung, Fieber, Kopfschmerz, Husten, Nachtschweiß.** Redaktioneller Hinweis der Autoren, daß PCP in normalen Erwachsenen extrem selten gefunden wird, es sei denn, der Patient ist immunsupprimiert. Der Patient war immunologisch noch weitgehend kompetent, mit nur geringer Reduktion der T-Zellzahl.

(17) 1982-04, The American Journal of Medicine, 72; 569—575. C. Urmacher, P. Myskowski, M. Ochoa, M. Kris, B. Safai. Abteilungen für Pathologie und Medizin, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York. **Ausbruch von Kaposi Sarkomen mit Zytomegalie-Virus-Infektionen in jungen homosexuellen Männern.**
Das Erscheinen von Kaposi Sarkomen in jungen homosexuellen Männern in New York und Kalifornien ist **ein neues einzigartiges Phänomen.** Gewisse Unterschiede wurden bereits zwischen der Erkrankung in diesen jungen Männern und den bis dahin bekannten Kaposi Sarkomen festgestellt. In Homosexuellen verläuft die Erkrankung sehr aggressiv mit Beteiligung multipler (vieler) innerer Organe zusätzlich zu den Manifestationen in der Haut. Der klinische Verlauf wird kompliziert durch schwere Infektionen, verursacht durch Zytomegalie-Viren, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Candida albicans und Herpes simplex-Viren. Die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) des Kaposi Sarkoms in den Vereinigten Staaten liegt zwischen 0,021 und 0,061 je 100 000 Einwohner. **Das Auftreten dieser neuen Fälle in New York-City in einer solch kurzen Zeitspanne ist äußerst ungewöhnlich und bedeutet eine 35fache Erhöhung der Inzidenz im Vergleich zu den konventionellen Formen der Erkrankung.** Der Ausbruch

der Erkrankung wurde zum Berichtszeitpunkt hauptsächlich in New York-City und San Francisco festgestellt, was auf eine **lokale Häufung** dieser neuen Form des Kaposi Sarkoms hindeutet. Die Ätiologie des Kaposi Sarkoms ist unbekannt, aber das Auftreten in gewissen Endemiegebieten läßt vermuten, **daß genetische, infektiöse oder Umgebungsfaktoren eine Rolle spielen könnten.** Die Analyse der eigenen Daten deuten nach Ansicht der Autoren darauf hin, daß die **ersten Symptome des Kaposi Sarkoms in den Patienten Ende 1978 oder Anfang 1979 aufgetreten sind.** Die Todesursachen in drei der Patienten war Toxoplasmosis, Cytomegalie, Virämie und bakterielle Sepsis. Der Krankheitsverlauf in diesen Patienten läßt **als Ursache eine tiefgreifende Immundefizienz** vermuten, die sich entweder als ein Resultat der fortschreitenden Kaposi Sarkome entwickelt hat, oder als Resultat von noch unbekannten Faktoren. Der initial hohe Zytomegalie-Virus Titer, der nachfolgend noch anstieg, und **Zytomegalie-Viruseinschlüsse in betroffenen Geweben** lassen eine mögliche Beziehung zwischen Zytomegalie-Viren und Kaposi Sarkomen vermuten. Zum Berichtszeitpunkt ist **die exakte Rolle des Zytomegalie-Virus in der Pathogenese des Kaposi Sarkoms** allgemein, und bei dem Ausbruch unter Homosexuellen im besonderen, **ein Rätsel.**

(18) 1982-04-17, The Lancet; 908. I. Gorin, O. Picard, L. Laroche, J.-P. Escande, J. Hewitt. Tarnier Klinik, Universität von Paris, Paris. **Kaposi Sarkom ohne US- oder „Popper"-Verbindung.**
Einleitend beziehen sich die Autoren auf die Berichte junger amerikanischer Homosexueller mit Kaposi Sarkom und opportunistischen Infektionen und die ersten Fälle in Europa, von denen fast alle Kontakt mit amerikanischen Partnern hatten. Als Ursache wird der Gebrauch von Freizeitdrogen wie Amyl-Nitraten in die Diskussion gebracht. Die Autoren beschreiben nun zwei französische Homosexuelle mit Kaposi Sarkom und Immunsuppression mit einer Reversion des normalen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten, die niemals in ihrem Leben Amyl-Nitrate („Poppers") benutzt hatten und nie in den Vereinigten Staaten waren oder mit amerikanischen Sexualpartnern verkehrten. Sie sehen die Epidemiologie als multifokal an, unabhängig vom Nitratgebrauch und mit einem unabhängigen Beginn in Frankreich.

(19) 1982-04-17, The Lancet; 908. J.I. Wallace, F.S. Coral, I.J. Rimm et al. St. Vincent's Hospital and Medical Center, New York-City, New York, Division of Tumor Immunology, Sydney, Farber Cancer-Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. **T-Zell-Quotienten in Homosexuellen.**
In der Arbeit wird über die Analyse der T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten in homosexuellen Männern mit Kaposi Sarkom und opportunistischen Infekten im Vergleich zu Homosexuellen mit Lymphadenopathie und solchen mit einem promisken Lebensstil (mehr als 50 Partner im Jahr aber mit voller Gesundheit) berichtet. Als Kontrolle dienten monogam lebende homosexuelle Männer, die in den vorausgegangenen fünf Jahren nur einen Partner hatten und bei voller Gesundheit waren. Ein normaler Quotient von $\geq 2{,}0$ wurde nur bei den monogam lebenden Homosexuellen gefunden. Die niedrigsten Quotienten ($\leq 0{,}5$) hatten Patienten mit Kaposi Sarkomen und Infektionskrankheiten. Einen Wert zwischen 0,5 und 1,0 hatten promiskuitive Homosexuelle mit Lymphadenopathie, während der von promiskuitiv lebenden gesunden Homosexuellen über einen breiten Bereich streute, aber zwischen den Patienten mit Lymphadenopathie und den gesunden Homosexuellen, die monogam lebten, lag. Dies zeigte, daß die immunologischen Veränderungen nicht nur auf die symptomatischen Männer beschränkt waren, sondern auch in promiskuitiven gesunden Homosexuellen nachgewiesen werden konnten.

(20) 1982-05-15, The Lancet, 1083—1087. M. Marmor, A.E. Friedman-Kien, L. Laubenstein, R.D. Byrum, D.C. William, S. D'Onofrio, N. Dubin. Abteilungen für Umweltmedizin, Dermatologie, Mikrobiologie und Medizin, New York University Medical Center und Abteilung für Medizin, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York. **Kaposi Sarkom-Risikofaktoren in homosexuellen Männern.**
Eine Untersuchung von 20 homosexuellen Männern mit histologisch bestätigtem Kaposi Sarkom und 40 entsprechenden Kontrollen (Homosexuelle ohne Kaposi Sarkom, passend nach Alter, Herkunft und Rasse) ergab eine signifikante Assoziation zwischen Kaposi Sarkomen und Drogenmißbrauch (Amyl-Nitrate), einem mononukleoseähnlichen Krankheitsbild und starker sexueller Aktivität im Jahr vor Beginn der Erkrankung. Zumindest drei Hypothesen scheinen im Licht der Daten vertretbar. 1., Amyl-Nitrate könnten Kaposi Sarkome verursachen, entweder durch direkte immunsuppressive Wirkung, wodurch die Expression eines **sexuell übertragenen onkogenen Virus ermöglicht wird,** oder durch ein unbekanntes karzinogenes Agens, das normalerweise durch das Immunsystem kontrolliert wird, oder als ein direkt metabolisch aktiviertes Karzinogen. 2., Amyl-Nitrate könnten ein Surrogatmarker für eine andere kausale Ursache sein wie z.B. Drogengebrauch allgemein oder Exposition mit einem **sexuell übertragenen onkogenen Virus,** das noch auf die homosexuelle Gemeinde beschränkt ist. 3., die Effekte von multiplen und wiederholten Infektionen mit immunologischer Konsequenz könnten eine Immunsuppression hervorgerufen haben, die dann die Entwicklung des Tumors ermöglicht hat. Eine vierte Hypothese, das Metronidazol, von den Homosexuellen häufig gebraucht, um ihre Infektionen durch Darmparasiten zu behandeln, ist nicht mehr länger haltbar angesichts fehlender Signifikanz. Amyl-Nitrate wurden zumindest einmal von allen Patienten mit Kaposi Sarkom benutzt. T-Lymphozytenabnormalitäten wurden in neun von zehn Homosexuellen (zwei mit Kaposi Sarkom) berichtet, die regelmäßig Amyl-Nitrate benutzt hatten, aber nur in einem von sieben ohne regelmäßigen Amyl-Nitratgebrauch. **Gegen die Amyl-Nitrathypothese spricht, daß der Gebrauch von Butyl-Nitraten nicht mit der Erkrankung korreliert. Ferner spricht dagegen, daß Angina Pectoris-Patienten (Patienten mit Herzenge), die Amyl-Nitrate als Routinemedikation benutzen, keine Kaposi Sarkome entwickelt haben.** Nach Ansicht der Autoren könnte jedoch die Schwere der Herzerkrankung dafür verantwortlich sein, daß die Patienten gestorben sind, bevor sich Kaposi Sarkome bei ihnen entwickelt hatten. Eine andere Hypothese, daß Amyl-

Nitrate nicht die Ursache sondern eine Surrogatvariable sind, während **eine sexuell übertragbare Infektion die einzige Ursache** für Kaposi Sarkome darstellt, **kann auf Grund der vorhandenen Daten nicht entkräftet werden.** Diese Hypothese wird unterstützt durch die signifikante Assoziation zwischen der Erkrankung und der Anzahl der Sexualpartner pro Monat im Jahr vor Beginn der Erkrankung. Die dritte Hypothese, daß multiple und **wiederholte Infektionen** die Immundefizienz hervorgerufen haben können, die zum Kaposi Sarkom führt, ist **auch in Übereinstimmung mit den gewonnenen Daten.** Amyl-Nitrate und sexuelle Aktivität wären dann Indikatoren für die Exposition mit multiplen sexuell übertragbaren Erkrankungen. **Vielleicht könnte auch die hohe Rate an sexuell übertragbaren Erkrankungen** in diesen Patienten **mit einem erhöhten Risiko korreliert sein, einem onkogenen Virus ausgesetzt zu werden.** Alle diese Hypothesen könnten die augenscheinliche geographische Häufung der gegenwärtigen Epidemien in großen Städten erklären.

(21) 1982-05-21, MMWR, 31/19; 249—251. D. Mildvan, U. Mathur, Abteilung für Infektionskrankheiten, Beth Israel Medical Center, et al. **Persistierende, generalisierte Lymphadenopathie unter homosexuellen Männern.**
Seit Oktober 1981 wurden den CDC von Ärzten aus mehreren Großstädten der Vereinigten Staaten Fälle von persistierender generalisierter Lymphadenopathie unter homosexuellen Männern berichtet, die nicht auf bekannte Ursachen zurückgeführt werden konnten. Im **Februar/März 1982** wurden Berichte über 57 homosexuelle Männer mit **Lymphadenopathie** überprüft, die in medizinischen Zentren in Atlanta, New York-City und San Francisco bemerkt wurden. Die Fälle erfüllten die folgenden Kriterien: 1. **Lymphadenopathie über mehr als drei Monate, bestätigt durch ärztliche Untersuchungen und mehr als zwei extrainguinale (außerhalb der Leistengegend) Körpergebiete involvierend.** 2. Fehlen einer aktuellen Erkrankung oder des Benutzens von Drogen, die bekannt sind, Lymphadenopathien zu verursachen. 3. Anwesenheit einer reaktiven Hyperplasie (histologische Zellreaktion auf eine Entzündung) in einem Lymphknoten, wenn eine Biopsie durchgeführt wird. Die 57 Patienten hatten ein mittleres Alter von 33 Jahren, waren alle männlich, 86 % waren homosexuell und 14 % bisexuell. Im Mittel **dauerte die Lymphadenopathie über 11 Monate** an. 95 % der Patienten hatten **mindestens drei betroffene Lymphknotengebiete** (gewöhnlich am Hals, der Achsel und der Leistengegend). 43 % der Patienten hatten reaktive Hyperplasien, wie in der Biopsie festgestellt wurde. 70 % der Patienten hatten sonstige **Symptome wie Müdigkeit (70 %), Fieber (49 %), Nachtschweiß (44 %), Gewichtsverlust von mehr als fünf Pfund (28 %) und Hepatosplenomegalie** (26 %). Unter den 57 Patienten war Drogenmißbrauch sehr häufig, und viele der Patienten hatten in ihrer Krankengeschichte sexuell übertragbare Infektionen. Von 30 getesteten Patienten hatten acht **immunologische Anergie der Haut, und weitere acht hatten abnormale T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten (unter 0,9 bei zwei Patienten**). Von 13 neu hinzugekommenen homosexuellen Patienten mit Lymphadenopathie hatten sechs ebenfalls T4/T8-Zell-Quotienten unter 0,9 (Normalwert der CDC für gesunde heterosexuelle Personen ist 0,9 bis 3,5, Mittelwert 2,3). Seit Beginn der Studie hat ein Patient mit Lymphadenopathie ein Kaposi Sarkom entwickelt. In einer editoriellen Anmerkung wird diskutiert, daß es **für generalisierte Lymphadenopathien mehrere bekannte Ursachen gibt,** einschließlich Infektionen mit Hepatitis B-, Zytomegalie-, Röteln- und Epstein Barr-Viren sowie bakterielle Infektionen mit Mykobakterium tuberkulosis, Mykobakterium avium/intrazellulare, Syphilis, u. a. sowie Pilzinfektionen und Toxoplasmainfektionen. Daneben gibt es Bindegewebserkrankungen, Tumorerkrankungen, Heroingebrauch und Überempfindlichkeitsreaktionen auf Drogen, die mit Lymphadenopathie assoziiert sind. Obwohl nach solchen Ursachen bei diesen Fällen gefahndet wurde, konnten keine identifiziert werden. Diese unerklärlichen Syndrome sind bedenklich, da sie primär homosexuelle Männer betreffen, die auch ein erhöhtes Risiko haben, Kaposi Sarkome und opportunistische Infektionen zu entwickeln. 43 (44 %) von 73 Kaposi Sarkom-Patienten und 14 (23 %) von 61 Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Patienten, die den CDC zwischen **Juni 1981 und Januar 1982 berichtet wurden, hatten eine Lymphadenopathie vor ihrer Diagnose.** Die Befunde einer zellulären Anergie und einer reduzierten T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate in einigen der Patienten mit Lymphadenopathie lassen eine immunologische Dysfunktion vermuten. Patienten mit Kaposi Sarkom und opportunistischen Infektionen haben ebenfalls eine schwere Abnormalität ihrer zellulären Immunität. Die CDC wollen nun „follow up"-Studien mit diesen Patienten durchführen, um die klinische und epidemiologische Signifikanz unter dieser Risikogruppe mit generalisierter Lymphadenopathie herauszufinden.

(22) 1982-06, Annals of Internal Medicine, 96/6—1; 693—700. A. E. Friedman-Kien, L. J. Laubenstein, P. Rubinstein, et al. New York University Medical Center, The Lindsley, F. Kimball Research Institute of The New York Blood Center, St. Luke's-Roosvelt Hospital Medical Center, New York State Institution for Basic Research and Mental Retardation, Meontfiorre Hospital and Medical Center und New York Veterans Administration Medical Center New York. **Disseminiertes Kaposi Sarkom bei homosexuellen Männern.**
19 Fälle aus einer Epidemie mit disseminierten Kaposi Sarkomen in homosexuellen Männern wurden mit klinischen, virologischen, immunologischen und genetischen Methoden untersucht. Im Gegensatz zum klassischen Kaposi Sarkom waren die Tumoren bei diesen Männern breit disseminiert und rasch progredient. Die Tumoren glichen eher denen des disseminierten lymphadenopathischen Kaposi Sarkoms in Äquatorialafrika bzw. dem, das in einigen Nierentransplantationspatienten nach immunsuppressiver Therapie aufgetreten ist. Alle Patienten waren männliche Homosexuelle im Alter zwischen 29 und 52 Jahren und sexuell hochgradig aktiv mit einer langen Geschichte vieler sexuell übertragbarer Erkrankungen und Gebrauch von Freizeitdrogen. **Die Tumoren befielen die Haut, Lymphknoten, den Gastrointesti-**

naltrakt, die Milz und die Lunge. Die meisten Patienten hatten erhöhte Serumimmunglobulinspiegel, positive Antikörpertiter gegen Hepatitis A- und B-Viren, Zytomegalie- und Eppstein-Barr-Viren. Ihre zellvermittelten Immunreaktionen waren gestört. **In den Patienten fand sich eine hohe Frequenz des Hauptgewebeverträglichkeitsantigens HLA-DR5.** Die T-Lymphozyten waren im Vergleich zu Kontrollpersonen reduziert, insbesondere eine Reduktion der T-Helferzellen und eine Erhöhung der T-Suppressorzellen war festzustellen. Die T-Helfer-/T-Suppressorzellrate war im Schnitt auf 0,4 (0,03 bis 1,1) reduziert, im Vergleich zu 1,9 (1,0 bis 3,3) in Kontrollpersonen. Die Autoren gehen davon aus, daß Defekte in der Immunregulation die Patienten für Kaposi Sarkome und opportunistische Infektionen prädisponieren. Als mögliche Ursachen sehen sie die Infektion mit einem **einzigen, unbekannten Agens,** einer **Kombination mehrerer Infektionen oder einer Antigenüberladung durch multiple Infektionen,** die zu einer **Überlastung des Immunsystems** führt. Im Gegensatz zu anderen Autoren glauben sie nicht, daß das Zytomegalie-Virus eine entscheidende Rolle bei dieser Erkrankung spielt, **da über 90 % der homosexuellen Männer Antikörper gegen dieses Virus haben,** ohne daß alle davon betroffen wären.

(23) 1982-06, Annals of Internal Medicine, 96/6—1; 700—704. D. Mildvan, U. Mathur, R. Enlow, et al. Beth Israel Medical Center, The Erwin S. and Rose F. Wolfson Laboratory of Cellular Mechanisms of Disease, Mount Sinai-Hospital, Mount Sinai School of Medicine, The City University of New York, The Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York. **Opportunistische Infektionen und Immundefizienz in homosexuellen Männern.**
Ein Syndrom von opportunistischen Infektionen und erworbener Immundefizienz trat unter vier zuvor gesunden homosexuellen Männern auf. Fieber, Leukopenie und eine Reduktion der verzögerten Immunantwort waren begleitet mit verschiedengradig ausgeprägter Proktitis (Enddarmentzündung), perianalen (um den After herum) Ulzerationen (Geschwüren) und Lymphadenopathie. Infektiöse Agenzien, die bei diesen Patienten gefunden wurden, schlossen Pneumocystis-carinii, Kryptokokkus neoformans, Candida albicans, Herpes simplex-Virus und Zytomegalie-Virus ein. Die Immundefizienz war charakterisiert als eine persistierende, tiefgreifende selektive Reduktion der Funktion wie auch der Zahl an T-Lymphozyten, der T-Helfer-Subpopulation und der möglichen Aktivierung der T-Suppressor-Subpopulation.

(24) 1982-06, Annals of Internal Medicine, 96/6—1; 705—713. S. E. Follansbee, D. F. Busch, C. B. Wofsy, et al. Abteilungen für Medizin und Labormedizin, Universität von Kalifornien, School of Medicine, San Francisco, Kalifornien. **Ein Ausbruch von Pneumocystis-carinii-Pneumonie in homosexuellen Männern.**
Über Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) **wurde in den Vereinigten Staaten 1955 erstmalig berichtet** und als interstitielle Plasmazell-Pneumonie bezeichnet. Lungenerkrankungen, die von diesem Erreger hervorgerufen werden, können in 3 Kategorien unterteilt werden. Die häufigste ist eine gewöhnlich selbst limitierende, asymptomatische oder **milde Infektion von gesunden Kindern unter 4 Jahren. Die zweite ist eine schwere, oft tödliche diffuse Lungenentzündung in Frühgeborenen oder unterernährten Kindern. Die dritte Kategorie umfaßt Pneumonien in älteren Kindern oder Erwachsenen in Verbindung mit einer immunsuppressiven Therapie, einer Tumorerkrankung oder schweren Grundkrankheiten.** Eine Ausbreitung außerhalb der Lungen wurde selten beobachtet. PCP in zuvor gesunden Personen, die älter als 6 Monate waren, wurde bisher sehr selten beobachtet. Den Berichten über Cluster (Häufungen) von Fällen mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie, die in New York und Los Angeles beobachtet wurden, fügen die Autoren diesen Bericht über 5 homosexuelle Patienten mit PCP in der San Francisco Bay Area an, die zwischen November 1980 und November 1981 beobachtet wurden. Alle Patienten hatten außerdem, neben anderen Erkrankungen, eine durchgemachte oder aktive Zytomegalie-Virus-Infektion und eine deutliche zellvermittelte Immunsuppression, wie im Hauttest festgestellt wurde. In einem Adendum berichten die Autoren über weitere homosexuelle Männer mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie in San Francisco, nachdem die Arbeit im Juli 1981 eingereicht worden war. **Die Autoren sind nicht der Ansicht, daß dieses Krankheitsbild in früheren Zeiten hätte übersehen werden können, da die Patienten mit schweren zunehmenden klinischen und röntgenographischen Befunden sich in der Klinik vorstellten.** Die Autoren diskutieren, daß ein noch **unbekanntes infektiöses** Agens, ein Umweltfaktor oder multiple Faktoren in der Genese dieser Erkrankung involviert sein könnten. Auch eine wiederholte Exposition mit dem Zytomegalie-Virus, von dem bekannt ist, daß es eine immunsuppressive Wirkung entfaltet, könnte die Grundlage der Erkrankung liefern.

(25) 1982-06, Annals of Internal Medicine, 96/6—1; 777—779. A. Fauci, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA. **Das Syndrom von Kaposi Sarkomen und opportunistischen Infektionen: Eine epidemiologisch begrenzte Erkrankung der Immunregulation.**
In diesem Editorial diskutiert A. Fauci insbesondere die Arbeiten, die in der selben Ausgabe des Journals auf den Seiten 693—717 abgedruckt sind. Diese Arbeiten stellen heraus, daß **die Erkrankung an Kaposi Sarkom und Pneumocystis-carinii sowie sonstigen opportunistischen Infektionen auf eine tiefgreifende Immunsuppression zurückzuführen sind.** Insbesondere ist die Subpopulation der T-Helferzellen reduziert, während die Population der T-Suppressorzellen normal oder sogar in ihrer Anzahl erhöht ist. **Nach Ansicht des Autors ist diese Erkrankung ohne jede Frage wirklich neu und nicht vor 1979 beobachtet worden. Als mögliche Ursachen sieht er das Auftreten eines neuen Virus oder eines anderen infektiösen Agens, das sich in der Gruppe der Homosexuellen aufgrund bestimmter Gewohnheiten zuerst ausbreitet.** Als weitere Möglichkeiten sieht er eine chronische Exposition der Betroffenen mit **einem bekannten Retrovirus oder eine Synergie** zwischen mehreren Faktoren, wie z. B. einem infektiösen Agens, Freizeitdrogen und dem Gebrauch von therapeutischen Medikamenten zur Behandlung der

bei Homosexuellen häufigen Infektionen des Darmes.

(26) 1982-06, Cancer Treatment Reports, 66/6; 1387-1390. W.D. DeWys, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, J. Curran, Centers for Disease Control, Atlanta, W. Henle, Children's Hospital of Philadelphia, G. Johnson, Veterans Administration Medical Center, Minneapolis. **Workshop über Kaposi Sarkom: Bericht über die Veranstaltung.**
Am 3. Juli 1981 berichteten die Centers of Disease Control ein gehäuftes Auftreten von Kaposi Sarkomen (KS) in homosexuellen Männern in New York-City und Kalifornien. Im Gegensatz zu den klassischen Tumoren, die in Amerika und Europa üblicherweise ältere Männer betreffen, lag das Alter der 26 Männer zwischen 26 und 51 Jahren. Sieben der Betroffenen hatten auch schwere Infektionen einschließlich Pneumocystis-carinii-Pneumonien, Toxoplasmose des zentralen Nervensystems, ausgedehnte Candidiasis und Kryptokokkenmeningitis (Hirnhautentzündung durch einen Pilz, der über Taubenkot verbreitet wird). Alle Patienten hatten Hinweise auf eine laufende oder bereits durchgemachte Zytomegalie-Virus-Infektion. Aufgrund dieses Berichtes und der Ergebnisse bei der nachfolgenden Überprüfung neu auftretender Fälle hat die Abteilung für Tumorbehandlung und die Abteilung für Krebsursachen und Prävention des National Cancer Institute und die **Task Force on Kaposi Sarkoma and Opportunistic Infections der CDC einen Workshop über Kaposi Sarkome veranstaltet,** der am **15. September 1981** bei den National Institutes of Health durchgeführt wurde. Auf diesem Workshop faßte J. Curran von den CDC die Fälle, die bis zu diesem Datum den CDC gemeldet worden waren, zusammen. Darunter waren 55 Fälle mit Kaposi Sarkom, 99 Fälle mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie und 11 Fälle mit beiden Erkrankungen gleichzeitig. Alle Fälle traten in Männern auf, von denen 94 % homosexuell oder bisexuell waren. 80 % der Patienten waren zwischen 25 und 45 Jahre alt. Neben den bekannten Läsionen durch den Tumor hatten die Patienten häufig **Zeichen und Symptome wie Lymphadenopathie, Fieber, Durchfall und Gewichtsverlust.** Mehr als 85 % der Männer lebten in New York-City, Los Angeles oder San Francisco, was mit der Konzentration von homosexuellen Männern in diesen Städten korrelierte. Da in den USA weniger als 100 Fälle an Kaposi Sarkomen im Jahr erwartet werden, reflektieren diese Fälle in den homosexuellen Männern **vermutlich eine Epidemie der Erkrankung** in dieser Population. Obwohl vorläufige epidemiologische Beobachtungen eine Korrelation des Kaposi Sarkoms mit sexuell übertragbaren Krankheiten, **einer sehr hohen Zahl an Sexualpartnern und dem Gebrauch von Nitrat-Inhalationsdrogen nahelegen,** haben die Forscher der CDC eine detaillierte epidemiologische Fallkontrollstudie begonnen, um deutlicher und klarer die möglichen Risikofaktoren zu identifizieren. Ziegler, Vogel und Templeton gaben eine Übersicht über die Medizingeschichte des nicht-epidemischen Kaposi Sarkomes, das in vier verschiedenen Formen vorkommt. Die **klassische Form** mit chronischem Verlauf und nicht schmerzhaften Knoten, meistens an den unteren Extremitäten lokalisiert, kommt in Personen über 60 Jahre in Europa, Nord-Amerika und vor allem in bestimmten Endemiegebieten in Afrika vor. Die **floride Form** ist ein nach außen aufbrechender Knoten mit bösartigem und aggressivem Wachstum bis in die Tiefe der Knochen. Noch schwerer ist der Verlauf der **infiltrativen Form,** wobei der Tumor von Anfang an tief in die Organe hineinwächst und ebenfalls Knochen zerstört. Die floride wie die infiltrative Form kommen hauptsächlich endemisch in Äquatorialafrika vor. Die generalisierte Form, die auch **lymphadenopathische Form** genannt wird, weil sehr häufig viele Lymphknoten betroffen sind, und die auch die inneren Schleimhäute befällt einschl. der Lungen, des Gastrointestinaltraktes und anderer Organe, hat die schlechteste Prognose und trifft vor allem Kinder und junge Erwachsene in Zentralafrika. Eine erhöhte Inzidenz einer aggressiven KS-Form mit starker Disseminierung und Befall innerer Organe wird auch in Empfängern von Transplantat-Nieren gesehen, wobei im Mittel 16 Monate nach Transplantation Tumore auftreten. Bei Beendigung der medizinischen Immunsuppression durch immunsuppressive Medikamente kommt es häufig zu einer Rückbildung der Kaposi-Läsionen. G. Giraldo, beschreibt Studien, wonach er Anhaltspunkte dafür hat, **daß Zytomegalie-Viren ein ursächliches Agens für Kaposi Sarkome darstellen.** L. Drew berichtet über hohe Titer von Antikörpern gegen Zytomegalie-Viren in homosexuellen Männern. Friedman-Kien berichtet über erniedrigte T-Helfer- und erhöhte T-Suppressor-Lymphozyten-Zahlen in homosexuellen Patienten mit Kaposi Sarkom, wie er mit monoklonalen Antikörpern herausgefunden hat. Studien über T-Zellfunktionen wurden noch nicht berichtet. Eine Gewebstypisierung von KS-Patienten durch P. Rubenstein ergab, daß **61 % HLA-DR 5 haben, im Vergleich zu 19 % in einer Kontrollbevölkerung.** In bezug auf die Epidemiologie legte J. Curran die Strategie der Centers for Disease Control zur epidemiologischen Überwachung der PCP- und KS-Fälle in den Vereinigten Staaten dar. Danach müssen vor allem retrospektive und prospektive Studien zum Umfang und der Art des immunsuppressiven Syndroms durchgeführt werden, die Krebsinzidenz unter den Risikogruppen muß ständig untersucht werden und mit entsprechenden Kontrollgruppen verglichen werden. Auch kann versucht werden, eine retrospektive Kohortenstudie an Proben von homosexuellen Männern durchzuführen, die im Rahmen einer Hepatitis B-Vakzine-Studie von den CDC und der New Yorker-Blutbank initiiert war. In bezug auf die Virologie und Ätiologie wird von den beteiligten Experten angenommen, daß zum damaligen Zeitpunkt **Zytomegalie-Viren der Hauptkandidat für eine ätiologische Rolle** in KS war. Es werden detaillierte Vorschläge gemacht, um die ursächliche Rolle dieses Virus zu erforschen. Danach folgen Vorschläge zur Behandlung.

(27) 1982-06-04, MMWR, 31/21; 277—279. J.L. Ziegler, G. Wagner, Medical Center San Francisco, et al. **Diffuse, undifferenzierte Non-Hodgkin-Lymphome unter homosexuellen Männern — Vereinigte Staaten.**
Vier Fälle eines diffusen undifferenzierten Non-Hodgkin-Lymphoms wurden zwischen März 1981

und Januar 1982 unter jungen homosexuellen Männern in San Francisco beobachtet. Wegen der Seltenheit dieser Tumorerkrankung und der möglichen Beziehung dieser Fälle zu dem Syndrom von Kaposi Sarkomen und opportunistischen Infektionen in der gleichen Risikogruppe werden die vier Fälle berichtet. Die vier Patienten waren alle homosexuell und lebten in San Francisco. Sie hatten keinen Kontakt miteinander und keine gemeinsamen Sexualpartner. Auch hatten sie keinen Kontakt mit Patienten mit Kaposi Sarkomen. Alle gaben einen Lebensstil mit Drogengebrauch (Nitrat-Inhalationsdrogen, Amphetamine u. a.) an. Auch hatten alle mehrere sexuell übertragbare Krankheiten durchgemacht. Alle hatten eine generalisierte Lymphadenopathie, drei eine Splenomegalie. **Zwischen den Jahren 1977 und 1980 wurde unter den 20- bis 39-Jährigen in San Francisco kein einziger Fall mit einem solchen Tumor festgestellt. Es ist deshalb ungewöhnlich, daß innerhalb von 10 Monaten vier Fälle mit diesem Tumor allein in der homosexuellen Population in San Francisco auftraten.** Ein weiterer Fall wurde aus Chicago berichtet, ebenfalls ein junger homosexueller Mann. Es wird angenommen, daß ähnlich wie bei den Kaposi Sarkomen eine zelluläre Immundefizienz zugrunde liegt.

(28) 1982-06-11, MMWR, 31/22; 295—301. Sondergruppe Kaposi Sarkom und opportunistische Infektionen, CDC. **Aktualisierung der Fälle mit Kaposi Sarkom und opportunistischen Infektionen in zuvor gesunden Personen — Vereinigte Staaten.**
Zwischen dem 1. Juni 1981 und dem 28. Mai 1982 erhielten die CDC Berichte von 355 Fällen mit Kaposi Sarkomen und/oder schweren opportunistischen Infektionen, speziell Pneumocystis-carinii-Pneumonien, die in zuvor gesunden Personen zwischen 15 und 60 Jahren auftraten. Ein Fall wird definiert als eine Erkrankung einer Person, die entweder ein biopsiegeprüftes Kaposi Sarkom oder biopsie- bzw. kulturgeprüfte lebensbedrohliche opportunistische Infektionen hat. Die Person muß unter 60 Jahre alt sein und keine Vorgeschichte einer zugrundeliegenden immunsuppressiven Erkrankung oder immunsuppressiven Therapie haben. Von den 355 Patienten waren 282 (79 %) homosexuelle oder bisexuelle Männer, **41 (12 %) waren heterosexuelle Männer,** 20 (6 %) waren Männer mit unbekannter sexueller Orientierung und **13 (4 %) waren heterosexuelle Frauen. Der Anteil der Heterosexuellen (16 %) ist höher als vorher berichtet** (MMWR 1981, 30; 409—10; nicht zitiert). 68 % der berichteten Fälle entfielen auf 5 Staaten: Kalifornien, Florida, New Jersey, New York und Texas. Der Rest wurde aus 15 anderen Staaten berichtet. In New York wohnten 51 % der homosexuellen männlichen Patienten, 49 % der heterosexuellen Männer und 46 % der Frauen. Das mittlere Alter der Patienten bei Beginn der Symptome betrug 36 Jahre für homosexuelle Männer, 31,5 Jahre für heterosexuelle Männer und 29 Jahre für Frauen. Insgesamt 69 % aller berichteten Fälle erkrankten nach dem 1. Januar 1981. Die berichteten Mortalitätsraten (Anteil der Verstorbenen) für PCP mit einem Beginn 1980 oder 1981 waren 85 % bzw. 47 % für homosexuelle Männer und 67 % bzw. 41 % für heterosexuelle Männer. 14 % der homosexuellen Männer gebrauchten intravenös Drogen, verglichen mit 63 % der heterosexuellen Männer und 57 % der heterosexuellen Frauen. Editorielle Anmerkung der MMWR: Ähnlichkeiten zwischen homosexuellen und heterosexuellen Fällen in bezug auf die Diagnose und die geographische und zeitliche Verteilung lassen vermuten, **daß alle Fälle Teile derselben Epidemie sind.** Masur et al., New England of Journal Medicine, 1981, 305; 1431—1438 (6), berichteten auch, daß die Lymphozyten-Dysfunktion und **die Lymphopenie in heterosexuellen und homosexuellen Fällen ähnlich** ist. Unterschiede in bezug auf die Rasse, den Anteil der PCP-Fälle und den intravenösen Drogengebrauch lassen vermuten, daß die Risikofaktoren für die einzelnen Gruppen verschieden sind. Laboruntersuchungen und Interviews von heterosexuellen Patienten mit diagnostiziertem KS, PCP oder anderen opportunistischen Infektionen sind im Gange, um herauszufinden, ob deren zelluläre Immundysfunktionen, medizinische Krankengeschichten, sexuelle Praktiken, Drogengebrauch oder Lebensstil vergleichbar sind mit denen von homosexuellen Patienten.

(29) 1982-06, MMWR 31/23; 305—307. S. Fannin, M. S. Gottlieb et al. **Bericht der CDC über eine lokal eng zusammenhängende Häufung (Cluster) von Kaposi Sarkomen und PCP bei homosexuellen Männern in Los Angeles und Orange County in Kalifornien.**
Zwischen Juni 1981 und April 1982 führten die CDC bei 19 Patienten mit KS und/oder PCP Befragungen durch, um Informationen über deren Sexualpartner zu bekommen. Es stellte sich heraus, daß die meisten Patienten Symptome entwickelten, nachdem sie sexuellen Kontakt mit anderen Homosexuellen hatten, die bereits symptomatisch waren oder selbst Symptome entwickelten. **Diese Beobachtung wäre vereinbar mit der Hypothese eines sexuell übertragbaren AIDS-Agens.** Eine andere denkbare Hypothese wäre, daß der sexuelle Kontakt mit Patienten mit KS oder PCP nicht direkt zu AIDS führt, sondern lediglich einen gewissen Lebensstil anzeigt. Hier wird auf den verbreiteten Gebrauch von Amyl-Nitraten (Inhalationsdrogen) als sexuelle Stimulantien hingewiesen.

(30) 1982-07-09, MMWR, 31/26; 353—361. G. T. Hensley, L. B. Moskowitz, A. E. Pitchenik et al. **Opportunistische Infektionen und Kaposi Sarkome unter Haitianern in den Vereinigten Staaten.**
Die CDC erhielten Berichte über opportunistische Infektionen und Kaposi Sarkome bei 34 Haitianern, die in fünf verschiedenen Staaten in den Vereinigten Staaten lebten. Die 19 Fälle, die aus Florida berichtet wurden und zwischen April 1980 und Juni 1982 entdeckt wurden, hatten alle opportunistische Infektionen und in einem Fall ein Kaposi Sarkom. Die Infektionen, die identifiziert wurden, waren bei sechs Patienten Pneumocystis-carinii-Pneumonien, bei vier Patienten Kryptokokken-Meningitis, bei sieben Patienten Toxoplasmose des Zentralen Nervensystems, bei sieben Patienten Candida albicans Ösophagitis, bei fünf Patienten Mundsoor (Candida-Infektion des Mundes), bei drei Patienten disseminierte Zytomegalie-Virus-Infektion, bei einem Patient progressive Herpes simplex-Infektion, bei acht Patienten disse-

minierte Tuberkulose und bei zwei Patienten chronische Darmerkrankungen mit Isospora belli (extrem seltener tierischer Durchfallerreger). 14 Patienten hatten multiple opportunistische Infektionen. Zehn Patienten waren bereits verstorben. 17 Patienten waren Männer, alle Patienten waren in Haiti geboren und lebten in Miami zwischen einem Monat und sieben Jahren. 18 der 20 Patienten hatten eine Lymphopenie, Hauttests bei 17 Patienten waren reaktionslos. Elf Patienten zeigten in immunologischen Studien, die an den CDC durchgeführt wurden, schwere T-Zell-Dysfunktionen mit einer deutlichen Erniedrigung der T-Helfer-Subpopulation und einer Inversion des normalen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten. Von den 10 aus New York gemeldeten Haitianern hatten fünf Pneumocystis-carinii-Pneumonien, zwei Toxoplasmosisinfektionen des Zentralen Nervensystems, einer disseminierte Kryptokokkosis, einer orale Candidiasis und zwei disseminierte Tuberkulose. Keiner der Patienten hatte irgendeine vorbestehende Immunsuppression. Fünf starben an ihren Infektionen. Alle Patienten waren Männer zwischen 22 und 37 Jahren. Acht behaupteten, daß sie heterosexuell waren, bei zweien war die sexuelle Orientierung nicht bekannt. Einer war intravenös drogenabhängig. Die 10 lebten zwischen drei Monaten und acht Jahren in den Vereinigten Staaten. **Mindestens ein Patient hatte bereits Krankheitssymptome, bevor er in den Vereinigten Staaten ankam.** Die immunologischen Studien ergaben ähnliche Ergebnisse wie bei den Patienten aus Miami. Drei weitere Haitianer wurden den CDC aus den Staaten Kalifornien, Georgia und New Jersey gemeldet, die ähnliche Symptome hatten. Alles waren heterosexuelle Männer, die Drogenmißbrauch verneinten. Das Auftreten von opportunistischen Infektionen unter 32 Haitianern, die erst seit kurzer Zeit in den Vereinigten Staaten lebten, **war ein neues Phänomen.** Die immunologischen Befunde und die **hohe Sterblichkeitsrate (nahezu 50 %)** bei diesen Patienten, sind ähnlich denen, die unter homosexuellen Männern und intravenös Drogenabhängigen gefunden wurden. Keiner von 23 befragten haitianischen Männern gab eine homosexuelle Aktivität zu. Nie zuvor wurde von solchen Erkrankungen unter gesunden erwachsenen Haitianern berichtet. Die hohe Prävalenz disseminierter Tuberkulose unter dieser spezifischen Patientengruppe wird durch die zugrundeliegende Immunsuppression erklärt, die eine Ausbreitung der Erkrankung bei diesen Patienten begünstige. Es ist noch unklar, ob dieser Ausbruch in Beziehung steht zu ähnlichen Ausbrüchen unter homosexuellen Männern und intravenös Drogenabhängigen, aber die klinischen und immunologischen Bilder scheinen sehr ähnlich.

(31) 1982-07-16, MMWR 31/27; 365—367. N.J. Ehrenkranz et al., South Florida Hospital Consortium for Infection Control; **Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei Personen mit Hämophilie A.**
Die CDC erhielten Berichte über drei Fälle von Hämophilie A-Patienten (Bluter mit einem Gerinnungsfaktor VIII-Mangel) mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie (Oktober 1981; Januar, Mai 1982) ohne andere zugrundeliegende Erkrankungen. Zwei waren gestorben, einer befand sich in kritischem Zustand. Alle drei waren heterosexuell; keiner hatte zuvor intravenöse Drogen benutzt. Alle drei hatten eine Lymphopenie, zwei Patienten, die getestet wurden, hatten in vitro zelluläre immunologische Dysfunktionen. **Zuvor wurde noch nicht über Hämophilie-Patienten ohne andere zugrundeliegende Erkrankungen und ohne immunsuppressive Therapie berichtet, die eine PCP entwickelten. Dies wurde in den Jahren 1980—1982 durch die Erfassung der Pentamidin Anwendung durch den „Parasitic Disease Drug Service" festgestellt.** Die Autoren merken an, daß die Übertragung eines infektiösen Agens über Blutprodukte erfolgen kann. Die Behandlung der Hämophilie A erfolgt unter anderem durch lyophilisierte (gefriergetrocknete) Faktor VIII-Konzentrate, die **aus Plasma-Pools von mehreren tausend Spendern hergestellt** werden.

(32) 1982-08, Clinical Immunology and Immunopathology, 25; 417—423. (Datum der Annahme des Artikels) B. Moll, E.E. Emeson, C. Butkus Small, G.H. Friedland, R.S. Klein, I. Spigland. Montefiore Hospital und North Central Bronx Hospital und Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York. **Invertiertes Verhältnis von Induktor- zu Suppressor-T-Lymphozyten Subpopulationen in Drogenabhängigen mit opportunistischen Infektionen.**
Sechs Patienten mit einer Geschichte des Drogenmißbrauchs stellten sich mit erworbenen opportunistischen Infektionen vor. Vier dieser Patienten hatten Pneumocystis-carinii-Pneumonien, einer hatte disseminierte Histoplasmosis (Erkrankung mit einem Bodenpilz) und einer orale Candidiasis als einzige opportunistische Infektion. Die Patienten mit Pneumocystis-carinii waren auch mit anderen Organismen infiziert. Alle sechs Patienten hatten eine **deutlich reduzierte Prozentzahl** an **T4+(Helfer/Induktor) Lymphozyten** im peripheren Blut im Vergleich zu Kontrollpatienten. Fünf der sechs Patienten hatten auch einen **erhöhten Prozentsatz an T8+(Suppressor)Lymphozyten.** Dieses Ungleichgewicht in den T-Lymphozytensubpopulationen resultierte in einer **deutlichen Reduktion des Verhältnisses von T4+/T8+Lymphozyten.** Alle sechs Patienten hatten auch eine **Anergie der Haut** gegenüber Antigenen und **subnormale Proliferationsantworten** gegenüber Mitogenen, was ein weiterer Beleg für einen immunsupprimierten Status war. Reduzierte T4+/T8+Lymphozytenverhältnisse wurden auch bereits in einer Reihe anderer Erkrankungen gefunden, einschließlich der von Epstein-Barr-Viren (EBV) und Zytomegalie-Viren (CMV) induzierten infektiösen Mononukleose (Vermehrung von Monozyten, einer Untergruppe der weißen Blutzellen) und primären und erworbenen Hypogammaglobulinämien (Verminderung von Antikörpern). **Während einer infektiösen EBV oder CMV-Mononukleose sind die Prozentzahlen und absoluten Zahlen an T8+Zellen erhöht und die T4-Zellzahlen erniedrigt. Mit klinischer Besserung normalisierten sich diese veränderten Lymphozytensubpopulationen wieder.** Vier der sechs Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, hatten hohe EBV-Titer (relatives Mengenmaß, gemessen in Verdünnungsstufen) und drei hatten CMV-Infektionen. Keiner der Patienten hatte jedoch eine klinische oder pathologische Evidenz für eine

infektiöse Mononukleose. Die Studie läßt zwar vermuten, daß CMV und EBV eine Rolle bei der Entwicklung des immunsupprimierten Status spielen könnten, alternativ könnten **die Viren allerdings auch reaktiviert sein als Ergebnis einer Immunsuppression unbekannter Ursache.** Zum Berichtszeitpunkt wissen die Autoren noch nichts über einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Drogenmißbrauch und der Entwicklung von T-Zell-Abnormalitäten und opportunistischen Infektionen. Sie fänden es interessant zu wissen, **ob das Auftreten von invertierten T4/-T8-Zell-Quotienten der Entwicklung von opportunistischen Infektionen vorausgeht.**

(33) 1982-08, The American Journal of Medicine, 73; 171—178. R. E. Stahl, A. Friedman-Kien, R. Dubin, M. Marmor, S. Zolla-Pazner. New York Veterans Administration Medical-Center und Abteilungen für Pathologie, Dermatologie, Mikrobiologie und Umweltmedizin, New York University Medical Center. **Immunologische Abnormalitäten in homosexuellen Männern: Beziehung zum Kaposi Sarkom.**
Die Studien wurden durchgeführt, um den Immunstatus verschiedener Gruppen homosexueller Männer, einschließlich homosexueller Männer mit Kaposi Sarkom, gesunder homosexueller Männer gleichen Alters und homosexuelle Männer mit hyperplastischer Lymphadenopathie zu untersuchen. Heterosexuelle Männer mit Kaposi Sarkom wurden ebenfalls untersucht.
Die getesteten immunologischen Parameter beinhalteten Serum, Immunglobulinspiegel, Bestimmung der Anzahl an B-Zellen, T-Zellen und T-Zellsubpopulationen sowie die Quantifizierung der Lymphozytenantwort auf Mitogene. Signifikante immunologische Abnormalitäten wurden in allen 3 homosexuellen Gruppen gefunden. Am schwersten waren sie in Homosexuellen mit Kaposi Sarkom, etwas weniger schwer in Homosexuellen mit Lymphadenopathie und am wenigsten deutlich aber immer noch signifikant in gesunden homosexuellen Männern. Heterosexuelle Männer mit Kaposi Sarkom hatten eindeutig normale immunologische Profile. Als Ursachen der Veränderungen diskutieren die Autoren mehrere Punkte: immunologische Abnormalitäten unklarer Ursache, genetische Prädisposition, Infektion, Drogengebrauch oder andere zahlreiche Faktoren.

(34) 1982-09, JAMA 248/12; 1423—1431. Catherine Macek, Editorin der Zeitschrift. **Ursache(n) des erworbenen Immundefizienzsyndroms noch immer nicht faßbar.**
600 AIDS-Fälle sind zu diesem Zeitpunkt in den USA bekannt, davon **drei Hämophilie-Patienten** und **36 Einwanderer aus Haiti. Keiner hatte zuvor eine immunsupprimierende Krankheit oder Therapie.** 233 Patienten sind bereits gestorben, womit die Zahl der Toten diejenige, die durch die Legionärskrankheit (eine über Klimaanlagen verbreitete bakterielle Infektion, an der Kriegsveteranen nach einem Kongreß in einem Hotel erkrankt und viele verstorben sind) und das toxische Schocksyndrom (schwere Erkrankung mit Bakterien, die sich in Tampons bei Frauen mit Monatsblutungen vermehren und ein starkes Zellgift abgeben; Erkrankung 1978 von den CDC beobachtet und definiert) zusammen verursacht wurden, überschreitet. **Die AIDS-Definition beinhaltet das Auftreten des bis dahin seltenen Kaposi Sarkoms bei Personen unter 60 Jahren, opportunistische Infektionen mit Pneumocystis-carinii (PC), Kryptokokken oder Toxoplasmen. Dabei darf es in der Krankengeschichte keine Anhaltspunkte für eine verminderte zelluläre Immunität vor dem Zeitpunkt des Auftretens dieser Erkrankungen geben.** Die CDC haben Meldungen von 23 Staaten der USA und neun fremden Ländern. **AIDS ist die Ursache von zwei bis drei Prozent aller Todesfälle bei Männern zwischen 25 und 45 Jahren in New York-City, Los Angeles und San Francisco.** Die Mortalität (Sterberate in Prozent der Erkrankten) für alle AIDS-Gruppen beträgt zusammen rund 40 %. **Die drei Fälle von Pneumocystis-carinii-Pneumonie in Hämophilie-Patienten ohne sonstige Risikofaktoren wie Homosexualität, Abstammung aus Haiti oder intravenösen Drogengebrauch deuten auf die Übertragung eines infektiösen Agens durch Blutprodukte hin, obwohl es dafür keinen Beweis gibt.** Alle drei hämophilen Patienten mit AIDS hatten Hinweise auf eine zelluläre Immundefizienz, zwei von den Patienten waren bereits verstorben. **In bezug auf die Ursache von AIDS wird angenommen, daß das ursächliche Agens selektiv einen T-Zell-Defekt produziert. Die Personen werden dadurch anfällig gegenüber normalerweise für den gesunden Menschen völlig harmlosen bzw. nicht in Erscheinung tretenden (opportunistischen) Infektionen mit PC, Kryptokokken und Candida sowie opportunistischen Tumoren wie KS.** Bis zu diesem Zeitpunkt sind mehrere Agenzien verdächtig, die Immundefizienz auszulösen. Hierzu gehören Zytomegalie-Viren, Epstein-Barr-Viren, Herpes simlex-Viren Typ 2 und Hepatitis B-Viren. **Mehrere Forscher vertreten auf Grund der bisher vorhandenen Daten jedoch die Hypothese, daß ein neues Virus vor kurzer Zeit entstanden sein muß, obwohl es hierfür keine definitiven Beweise gibt.** Es wird für unwahrscheinlich gehalten, daß ein einziges Virus alleine AIDS induziert. Verdächtig sind auch Freizeitdrogen, wie Marihuana und Inhalationsdrogen wie Amyl- und IsoButyl-Nitrate, sog. Poppers, die alle kurzfristig zu einer Immunsuppression führen können. 60 % der homosexuellen AIDS-Patienten haben Poppers benutzt. Auch Amphetamine, Kokain und Äthylchlorid sind verdächtig, AIDS zu induzieren. Eine gewisse genetische Konstellation gilt ebenfalls als vorbelastend (prädisponierend), insbesondere für die Entwicklung eines Kaposi Sarkoms. **Die meisten Forscher glauben, daß eine Kombination verschiedener Faktoren zur Entwicklung von AIDS beiträgt. Gegen den Lebensstil als AIDS-auslösende Ursache spricht, daß AIDS auch in heterosexuellen Männern, Frauen, heterosexuellen Haitianern und Hämophilen auftritt.**

(35) 1982-09-09, Nature, 299; 103—104. J. E. Groopman, M. S. Gottlieb. Abteilung für Hämatologie-Onkologie und Abteilung für Immunologie-Allergologie, UCLA School of Medicine, Center for Health Sciences, Los Angeles, Kalifornien. **Kaposi Sarkom: Ein onkologischer Spiegel.**
Die Autoren beschreiben die Ausbreitung der Epidemie bis zum August 1982, als über 500 dokumentierte Fälle von AIDS und/oder Kaposi Sarkom den CDC

gemeldet waren. 150 Todesopfer sind seit Anfang zu beklagen und die Epidemie scheint sich weiter auszubreiten. Im Januar 1982 wurde den CDC ungefähr 1 Fall pro Tag gemeldet. Seit Januar 1982 sind es 2 bis 3 Fälle pro Tag. Es wird angenommen, daß Kaposi Sarkom und AIDS **ungefähr 2 bis 3 % aller Todesfälle unter 25 bis 40jährigen Männern in New York City und Los Angeles sowie in San Francisco ausmachen** werden. 85 % der Betroffenen sind entweder homosexuell oder bisexuell, obwohl seit kurzem ein Anstieg unter Heterosexuellen verzeichnet wird. Die Hauptrisikogruppen schließen homosexuell aktive Männer, intravenös Drogenabhängige, weibliche Prostituierte, haitianische Einwanderer in den Vereinigten Staaten und erwachsene männliche Hämophile ein. Die Patienten zeigen eine tiefgreifende Defizienz der zellulären Immunität mit Lymphopenie und einer Umkehrung des normalen Verhältnisses von T-Helfer zu Suppressorzellen. Dieses Verhältnis, obwohl nicht spezifisch für die Erkrankung, wurde zu einem Marker für AIDS. Die steigende Inzidenz der Epidemie und die augenscheinliche Übertragung durch sexuellen Kontakt, Blut und Blutprodukte **verstärkt die Vermutung auf ein virales Agens als Ursache.** Obwohl anfänglich geglaubt wurde, daß der **Gebrauch von Freizeitdrogen, insbesondere Amyl- und Butyl-Nitrate, ein wichtiger Faktor für die Immundefizienz sein könnte, ist dies nun unwahrscheinlich, da viele Individuen AIDS entwickelten, ohne jemals solche Drogen benutzt zu haben. Eine genetische Prädisposition für das Syndrom scheidet ebenfalls aus, da es unter verschiedenen genetischen ethischen und sozialen Gruppen auftritt.** Im Lichte des Auftretens von AIDS unter erwachsenen männlichen Hämophilie-Patienten, untersucht nun die Regierung der Vereinigten Staaten die Blutspende und die Blutverarbeitung in Produkte einschließlich Hepatitis B-Virus-Immunglobulin, Faktor VIII-Konzentrate, Zytomegalie-Virus-Immunglobulin und die neue Hepatitis B-Vakzine (Impfstoff), **die alle sehr häufig von Spenden homosexuell aktiver Männer hergestellt** werden. Empfehlungen der FDA und des Büro of Biologics werden bald erwartet. Die Dimensionen der Epidemie und die Anzahl derer mit einem Risiko sind unbekannt. Homosexuell aktive Männer, die asymptomatisch sind, haben einen T-Helfer/T-Suppressorzell-Quotienten, der zwischen dem von homosexuellen Kontrollen und dem von homosexuell aktiven Männern mit AIDS liegt. Wieviele von diesen noch asymptomatischen Männern AIDS oder ein Kaposi Sarkom entwickeln werden ist noch unbekannt. Auch ist nicht bekannt, wie die Epidemie eingedämmt werden kann neben dem Vermeiden von intravenösen Drogen oder vielleicht promiskuitiven Sex. **Zytomegalie-Viren als Ursache von AIDS oder Kaposi Sarkomen werden von den Autoren in Frage gestellt, da die Infektion erst in den letzten 2 bis 3 Jahren aufgetreten ist und die bisher untersuchten Virusisolate genetisch unterschiedlich waren, was nicht auf einen neuen einheitlichen hochmalignen Stamm schließen läßt.** Sie fragen, ob es **ein neues Virus** gibt und weisen darauf hin, daß die CDC dabei sind, Serum und Gewebe von betroffenen Personen in Versuchstieren zu untersuchen, und daß im Labor Robert Gallo HTL-Viren, die einen Tropismus für T-Helferzellen haben, als mögliche Ursache untersucht werden. HTLV sind in der Karibik und in Haiti, ein AIDS-Endemiegebiet, weit verbreitet.

(36) 1982-09-16, The New England Journal of Medicine, 307/12; 729—731. H. Kornfeld, R.A. Vande Stouwe, M. Lange, M.M. Reddy, M.H. Grieco. Abteilungen für Infektionskrankheiten, Epidemiologie, Allergie und klinische Immunologie des St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York. **T-Lymphozyten-Subpopulationen in homosexuellen Männern.**
Die Autoren gehen davon aus, daß der unerwartete Ausbruch von Kaposi Sarkomen, Pneumocystis-carinii-Pneumonien sowie anderen opportunistischen Infektionen in homosexuellen Männern und Drogenabhängigen in den Vereinigten Staaten auf eine erworbene Immundefizienz zurückgeht, analog der weniger dramatischen Komplikationen nach Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten. Wenn diese Hypothese stimmt, erwarten sie eine größere Anzahl Personen mit dem Risiko schwerer Erkrankungen als die, die durch Kaposi Sarkome und opportunistische Infektionen bis jetzt aufgefallen sind. Sie untersuchten 81 männliche Homosexuelle in New York-City, davon waren 50 asymptomatisch und 31 hatten eine Vorgeschichte mit Symptomen wie Gewichtsverlust, orale Candidiasis, Durchfall, Fieber, Lymphadenopathie, Amöbiasis (Infektion durch Erreger der Amöbenruhr) oder Kombinationen davon. Im Vergleich zu Kontrollen hatten beide Gruppen von Homosexuellen abnormale Subpopulationen von T-Helferzellen, die sich nochmals zwischen symptomatischen und asymptomatischen Homosexuellen unterschieden. Die Zahl der T4-Helferzellen sank von 813 pro mm^3 bei den Kontrollpersonen (20) über 644 bei asymptomatischen Homosexuellen (50) auf 483 bei symptomatischen Homosexuellen (31). Das T-Helfer/T-Suppressorzellverhältnis sank von 1,8 über 1,1 zu 0,8. Mit der reduzierten T-Helfer/-Suppressorzellrate korrelierte signifikant die Anzahl der Sexualpartner, sobald 50 oder mehr pro Jahr berichtet wurden. Demgegenüber konnte keine Beziehung der T-Helfer/T-Suppressorzellrate mit dem Gebrauch von Nitraten festgestellt werden. Die Autoren erwarten ein wesentlich größeres Gesundheitsproblem in den kommenden Jahren, als bis zum Berichtszeitraum deutlich geworden ist.

(37) 1982-09-24, MMWR, 31/37; 507—513. Sondergruppe AIDS, CDC. **Aktualisierung der AIDS-Daten — Vereinigte Staaten.**
Zwischen dem 1. Juni 1981 und dem 15. September 1982 erhielten die CDC Berichte über 593 Fälle mit AIDS. Die Autoren der Sondergruppe merken an, daß das Syndrom zuvor als Kaposi Sarkom und opportunistische Infektionen in zuvor gesunden Personen bezeichnet wurde. 243 (41 %) der Patienten sind verstorben. Die Analyse der berichteten AIDS-Fälle zeigte, daß 51 % eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) ohne Kaposi Sarkom hatten, mit oder ohne opportunistischen Infektionen, die eine zelluläre Immundefizienz voraussagen. 30 % hatten Kaposi Sarkome ohne PCP (mit oder ohne opportunistischen Infektionen), 7 % hatten sowohl PCP als auch Kaposi Sarkome und 12 % hatten opportunistische Infektionen weder mit PCP noch mit Kaposi Sarkom. Die Gesamtmortalitätsrate der Fälle mit PCP ohne Kaposi Sarkom war 47 % und damit doppelt so hoch wie die

der Fälle mit Kaposi Sarkom ohne PCP (21 %). Die Rate für Patienten mit PCP und Kaposi Sarkom betrug 68 %. Die Mortalitätsrate bei Patienten mit opportunistischen Infektionen ohne Kaposi Sarkom und ohne PCP betrug 48 %. Die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) an AIDS, bezogen auf das Diagnosedatum, hat sich jedes halbe Jahr seit der zweiten Hälfte von 1979 grob verdoppelt. Ein Durchschnitt von 1 bis 2 neuen Fällen wird täglich diagnostiziert. Die **Mortalitätsrate für die Gesamtzahl von 593 Fällen beträgt 41 %, sie übersteigt jedoch 60 % für alle Fälle, die bereits 1 Jahr zuvor diagnostiziert worden sind.** Fast 80 % der berichteten Fälle in den Vereinigten Staaten konzentrieren sich auf 6 Gebiete mit großen Metropolen, vor allem an der Ost- und Westküste des Landes. Die Verteilung ist nicht eine einfache Reflexion der Populationsgröße in diesen Gebieten. So ist die Zahl der berichteten Fälle zwischen dem 1. Juni 1981 und dem 15. September 1982 in New York-City und San Francisco ungefähr 10 mal größer, bezogen auf eine Million Einwohner, als im gesamten Land. Neben den 593 Fällen der Vereinigten Staaten, die sich auf insgesamt 27 Staaten und den Distrikt von Columbia verteilen, erhielten die CDC zusätzlich 41 Berichte von Fällen in 10 fremden Ländern. Ungefähr 75 % der AIDS-Fälle traten unter homosexuellen und bisexuellen Männern auf, von denen 12 % drogenabhängig waren. Von den insgesamt 20 % der bekannten heterosexuellen Fälle (Männer und Frauen zusammen) lag die Prävalenz des intravenösen Drogengebrauchs bei 60 %. Haitianer, die in den Vereinigten Staaten lebten, trugen 6,1 % aller Fälle bei, und sie stellten insgesamt 50 % der Fälle, die sowohl homosexuelle Aktivität wie intravenösen Drogengebrauch verneinten. Von den 14 Fällen der Männer unter 60 Jahren, die weder homosexuell, noch intravenös drogenabhängig, noch Haitianer waren, **hatten zwei eine Hämophilie A. Ein weiterer Hämophilie-Patient mit** Pneumocystosis überschritt mit 60 Jahren die Grenze der AIDS-Fall-Definition. Die berichteten AIDS-Fälle konnten in mehrere Gruppen mit Risikofaktoren unterteilt werden. Homosexuelle oder bisexuelle Männer (75 %), intravenös Drogenabhängige ohne homosexuelle Aktivität (13 %), Haitianer ohne eine Geschichte der Homosexualität oder des intravenösen Drogengebrauchs (6 %), Personen mit Hämophilie A, die zu keiner der genannten Risikogruppen gehörten (0,3 %), und Personen, die zu keiner bekannten Risikogruppe gehörten (5 %). Editorielle Anmerkung der MMWR: Die CDC definieren einen AIDS-Fall als eine Erkrankung, die zumindest mäßig gradig vorhersagend für einen zellulären Immundefekt ist und in einer Person mit keiner bekannten Ursache für eine verringerte Resistenz gegenüber dieser Erkrankung auftritt. Solche Erkrankungen schließen ein: Kaposi Sarkome, Pneumocystis-carinii-Pneumonie und schwere opportunistische Infektionen, die definiert sind als Lungenentzündungen, Hirnhautentzündungen oder Hirnentzündungen aufgrund einer der folgenden Erreger: Aspergillus, Candida, Kryptokokkos, Zytomegalie-Virus, Nocardia, Strongiloides, Toxoplasmagondii, Zygomatosis oder atypische Mykobakteriosis. Weiter Ösophagitis, verursacht durch Candida, Zytomegalie-Virus oder Herpes-simplex-Virus, **progressive mulfokale Leukoenzephalopathie,** chronische Enterokolitis (länger als 4 Wochen), verursacht durch Kryptosporidien oder ungewöhnliche massive Haut- und Schleimhautinfektionen durch Herpes-simplex-Viren, die länger als 5 Wochen andauern. Die Diagnosen werden nur als AIDS definierend aufgefaßt, wenn sie auf genügend zuverlässigen Methoden basieren (generell Histologie oder Kultur). **Diese Falldefinition könnte jedoch nicht das volle Spektrum der AIDS-Manifestationen umfassen,** die von der Abwesenheit von Symptomen trotz eines Nachweises der Immundefizienz durch Labormethoden, bis zu unspezifischen Symptomen wie Fieber, Gewichtsverlust, generalisierte und persistierende Lymphadenopathie und zu spezifischen Erkrankungen reicht, die für eine zelluläre Immundefizienz keine genügende Vorhersagekraft haben, um die Inzidenz zu überwachen (z. B. Tuberkulose, orale Candidiasis, Herpes zoster). Bösartige Neubildungen, die sowohl eine Immundefizienz verursachen als auch das Resultat einer Immundefizienz sein können, kommen noch hinzu.

(38) 1982-10, Annals of Internal Medicine, 97/4; 533—539. H. Masur, M. A. Michelis, G. P. Wormser, et al. National Institute of Health, Bethesda, Maryland, The New York Hospital-Cornell Medical Center, Memorial Sloan-Kettering, Cancer-Center, Queens-Hospital-Center Affiliation Long Island, Jewish-Hillside Medical Center, Lenox Hill Hospital, Mount Sinai Medical Center, New York, Hackensack Medical Center, Hackensack, New Jersey, Westchester County Medical Center, Valhalla, New York-City Hospital Center Elmhurst, New York. **Opportunistische Infektion in zuvor gesunden Frauen: Erstmanifestationen einer ambulant erworbenen zellulären Immundefizienz.**
Opportunistische Infektionen und ungewöhnliche Tumoren wurden bei einem Ausbruch von ambulant (nicht im Krankenhaus) erworbener zellulärer Immundefizienz unter homosexuellen und drogenabhängigen Männern zuvor berichtet. Die Autoren berichten nun über fünf Frauen mit dem gleichen Syndrom. Die Frauen sind Einwohner New Yorks und gebrauchen Drogen oder stehen in sexuellem Kontakt mit einem Drogenbenutzer (eine Patientin). Alle fünf Patientinnen entwickelten Pneumocystis-carinii-Pneumonien wie auch Kombinationen anderer opportunistischer Infektionen einschließlich oraler Candidiasis, disseminierter Bakterieninfektionen und exulzerierender Herpes-simplex-Infektionen. Alle Patientinnen hatten eine deutliche Depression der zellulären Immunfunktionen. Drei Patientinnen waren verstorben. Die immunologischen Defekte waren bei den Frauen ähnlich denen, die bei Homosexuellen mit dem gleichen Syndrom beschrieben worden sind. Die Immunglobulinspiegel waren normal, aber sie hatten ein deutlich reduziertes Wachstum von Lymphozyten auf T-Zell-Mitogene und reduzierte T-Lymphozytenzahlen. Der klinische Verlauf bei der Patientin 3 verdient nach Ansicht der Autoren besondere Erwähnung, da sie möglicherweise eine größere Population repräsentiert, deren Krankheitsverlauf zum Berichtszeitpunkt noch unklar ist. Die Autoren sahen bereits vorher an ihren Kliniken bei zahlreichen homosexuellen Männern, zum Teil ohne weitere Symptome oder zusammen mit Hepatosplenomegalie, geringe **Temperaturerhö-**

hung, Müdigkeit und Gewichtsverlust. Intensive klinische Untersuchungen konnten jedoch keine erkennbare immunsuppressive Erkrankung feststellen. **Patientin Nr. 3 konnte über 3 1/2 Jahre klinisch verfolgt** werden, und sie begann mit einer histologisch unspezifischen Lymphadenopathie, schritt fort zu einer Hepatosplenomegalie, Lymphopenie und zu einem invertierten T-Helfer/T-Suppressorzell-Verhältnis und erwarb schließlich, bevor sie starb, opportunistische Infektionen. Die Möglichkeit, daß einige der homosexuellen Männer mit Lymphadenopathie einem ähnlichen klinischen Verlauf folgen könnten, scheint ihnen als eine alarmierende Vorstellung. Die Ausweitung des Immunsuppressionssyndroms auf Frauen hat wichtige Implikationen in bezug auf die Ursache der Erkrankung und den Übertragungsweg. In dieser Gruppe der betroffenen Frauen ist die Rolle des Drogenmißbrauchs als prädisponierender Faktor zum Erwerb des Syndroms bestätigt. Die Möglichkeit, daß das Syndrom durch intimen heterosexuellen Kontakt erworben werden kann, ergibt sich aus der Beobachtung, daß der einzige offensichtliche Risikofaktor für die Patientin Nr. 2 sexueller Kontakt mit einem Heroinabhängigen war, der, obwohl klinisch gesund, eine reduzierte Proliferationsantwort der Lymphozyten hatte. Diese Fakten eröffnen **die Möglichkeit der Übertragung eines infektiösen Agens, das die Empfänglichkeit für dieses Syndrom bewirkt.**

(39) 1982-10, Annals of Internal Medicine, 97/4; 539—546. J. P. Green, G. S. Sidhu, S. Lewin, et al. Bellevue Hospital Center, The New York Veterans Hospital Center, New York, University School of Medicine, New York, Hospital-Cornell School of Medicine und Lenox Hill Hospital, New York. The Elmhurst City Hospital Center-Mount Sinaii School of Medicine, Elmhurst, New York und The Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia. **Mykobakterium avium-intrazellulare: Eine Ursache einer disseminierten lebensbedrohlichen Infektion in Homosexuellen und Drogenabhängigen.**
Fünf Homosexuelle und ein intravenös drogenabhängiger Mann entwickelten eine disseminierte Infektion mit Mykobakterium avium-intrazellulare (einer der häufigsten Erreger von Lungenentzündungen bei Immunsupprimierten, sonst selten pathogen). Die Patienten lebten in New York und stellten sich mit ihren Krankheiten zwischen Januar 1981 und September 1981 an den beteiligten Kliniken vor. Vier Patienten waren zum Berichtszeitpunkt bereits tot. Alle fünf Patienten hatten Defekte in der zellvermittelten Immunantwort. Die Infektionen wurden histopathologisch charakterisiert und induzierten keine oder nur schwache granulomatöse (Granulome sind kleine Geschwulste aus Abwehrzellen, die durch eine T-Zell-Antwort induziert werden) Gewebsreaktionen. Die Organismen waren gegenüber den meisten antimykobakteriellen Medikamenten resistent. Das Spektrum der opportunistischen Infektionen unter den Homosexuellen und Drogenabhängigen sollte nach Ansicht der Autoren auf disseminierte Erkrankungen mit Mykobakterium avium-intrazellulare ausgeweitet worden.

(40) 1982-10, Human Pathology, 13/10; 882—892. G. J. Gottlieb, A. B. Ackerman, New York University Medical Center, New York. Dept. of Dermatology and Pathology. **Kaposi Sarkom: Eine hochgradig disseminierte Form in jungen homosexuellen Männern.** Dermatopathologische Arbeit über das Kaposi Sarkom, das seit 1979 vor allem in New York bei homosexuellen Männern aufgetreten ist. Zum Zeitpunkt der Arbeit waren 54 Fälle hauptsächlich von New York und Kalifornien bekannt. Die Arbeit beschäftigt sich mit den histologischen (feingeweblichen) Charakteristika des disseminierten Kaposi Sarkoms bei jungen homosexuellen Männern im Vergleich zum klassischen Kaposi Sarkom bei älteren Männern über 60 Jahren. Es wird vollkommene Übereinstimmung der Tumoren auf histologischer Ebene festgestellt. Die Autoren **vermuten eine infektiöse Ursache für diese Form des Kaposi Sarkoms,** wobei sie sich nicht festlegen, ob Zytomegalie-Viren oder andere unbekannte Ursachen verantwortlich sind.

(41) 1982-10, JAMA 248/22; 2980—2982. P. Zakowski, S. Fligiel et al. University of California. **Disseminierte Mykobakterium avium/intrazellulare (MAI) Infektionen in homosexuellen Männern, die an AIDS gestorben sind.** Die beschriebenen Fälle waren seit Mai 1981 bekannt, die Patienten hatten zusätzlich Pneumocystis-carinii-Pneumonien, Kaposi Sarkome, Kryptosporidien-, (einzellige Erreger (Protozoen), die bei Immunsupprimierten schwere Durchfälle verursachen; normales Reservoir sind Kälber, wo sie ebenfalls Durchfälle auslösen) Candida-, Zytomegalie-Virus- und Herpes simplex-Virus-Infektionen, sowie Durchfälle unklarer Genese (Ursache). Weiterhin wurden bei einem Patienten generalisierte Lymphknotenschwellungen (Lymphadenopathie) und bei allen Patienten Abnormalitäten der Lymphozytenfunktion und fehlende immunologische Abwehrreaktion der Haut (kutane Anergie) beobachtet.

(42) 1982-10, JAMA 248/22; 3013. Henry Masur (Editor) **Mykobakterium avium/intrazellulare eine weitere Plage bei Individuen mit AIDS.**
Er fordert die Ärzte zur Aufmerksamkeit auf, Mykobakterium avium/intrazellulare (MAI) in ihren Patienten zu diagnostizieren, obwohl es keine wirksame Therapie gibt. Er betrachtet es als wahrscheinlich, daß das Spektrum der zerstörerischen Infektionen und Tumoren bei AIDS-Patienten erst verringert wird, wenn die medizinische Wissenschaft gelernt hat, die Übertragung von AIDS zu stoppen und die Immunkompetenz wieder herzustellen.

(43) 1982-10, MMWR 31/48; 653—654. **Bericht über einen wahrscheinlichen Transfusions-AIDS-Fall.**
Ein zwanzig Monate altes Kind aus San Francisco hatte eine unerklärliche zelluläre Immundefizienz und untypische, üblicherweise nicht krankmachende (opportunistische) Infektionen entwickelt, nachdem es mehrere Transfusionen einschließlich Blutplättchen von einem männlichen Spender erhalten hatte, der nachfolgend AIDS-positiv diagnostiziert worden war. Das Kind hatte zusätzlich eine Hepatitis B-Virusinfektion und Zeichen einer Verminderung der weißen Blutkörperchen (Neutropenie), erhöhte Antikörper(Immunglobulin)konzentrationen sowie erniedrigte T-Lymphozytenzahlen und eine gestörte T-Zellfunktion in vitro (im Reagenzglas; Labortest). Es bekam eine MAI-Infektion und eine PCP. Obwohl

die Symptomatik ähnlich ist wie bei erwachsenen AIDS-Patienten, wird bei der Interpretation zur Vorsicht geraten. Die Autoren nehmen an, daß, wenn die transfundierten Blutplättchen das AIDS-Agens enthalten hatten, davon ausgegangen werden muß, daß dieses Agens bereits im Blut des Spenders vorhanden war, noch bevor er Krankheitssymptome entwickelt hatte. Das bedeutet, daß die Inkubationsperiode (Periode zwischen Ansteckung und Ausbruch der Erkrankung) für eine solche Erkrankung sehr lang sein kann. Diese Befunde wären jedoch in Übereinstimmung mit den Beobachtungen, die bei einem „Cluster" von sexuell übertragenem AIDS unter Homosexuellen in Kalifornien gemacht wurden (MMWR 31/23, 305—307, 1982). Von bis dahin bekannten 788 definitiven AIDS-Fällen sind 42 (5,3 %) keiner der bekannten Risikogruppen zuzuordnen. Zwei Fälle von diesen, die zwei Jahre vor Ausbruch der Erkrankung Blutprodukte erhalten hatten, sind unter Beobachtung. Dieser Fall und einlaufende Berichte über AIDS bei Hämophilie-Patienten werfen schwerwiegende Fragen zur Möglichkeit der Übertragung (Transmission) von AIDS durch Blut und Blutprodukte auf.

(44) 1982-10-15, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 41/107; 1539—1542. M. Vogt, R. Lüthy, W. Siegenthaler, Departement für innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Zürich. **GRID-Syndrom.**
Im Juni 1981 wurde in den USA bei 5 jungen Homosexuellen ein neuartiges Krankheitsbild beschrieben. Alle erkrankten aus voller Gesundheit an einer schweren Pneumocystis-carinii-Pneumonie, die in einem Falle tödlich verlaufen war. Alle hatten zudem Antikörper gegen Zytomegalie-Viren, und es bestanden deutliche Hinweise auf eine Störung der zellulären Immunität. Einen Monat später fielen unerwartet hohe Inzidenzen von Kaposi Sarkomen und eine Häufung von perianalen Herpes-simplex Läsionen bei Homosexuellen auf. Gleichzeitig ließ sich bei ihnen eine Depression der zellulären Immunabwehr nachweisen. Bei vielen waren außer Pneumocystis-carinii-Pneumonien auch andere Infektionen mit opportunistischen Erregern aufgetreten, die zum Teil tödlich verliefen. Verschiedene Bezeichnungen fanden Eingang in die Literatur, wie Gay-Syndrom, GRID (Gay related Immuno Deficiency Syndrom = mit Homosexualität assoziiertes Immundefizienzsyndrom), KS-OI (Kaposi Sarcoma and other opportunistic infections) und AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). Den amerikanischen Centers for Disease Control lagen am 2. Juli 1982 die klinischen Daten von 438 GRID-Patienten vor. 3 von 7 Fällen, die in Europa aufgetreten sind, stammten aus der Schweiz. 20 weitere aus Europa stammende Meldungen werden zum Berichtszeitpunkt in den CDC analysiert, wie die Autoren durch persönliche Mitteilung von D. G. Kramer, CDC, Atlanta erfahren hatten. Die Letalität betrug in dem ersten Jahr knapp 50 %. Man rechnet zu dem damaligen Zeitpunkt damit, daß in New York und Los Angeles täglich ein neuer GRID-Fall diagnostiziert wird. Die Vorläufersymptome vor der eigentlichen Erkrankung sind oft Fieber, Gewichtsabnahme von 2 bis 5 kg in wenigen Monaten, generalisierte indolente (nicht schmerzhafte) Lymphknotenschwellungen. Die früher gesunden Patienten klagen über zunehmende Müdigkeit und Nachtschweiß, und bei den Patienten läßt sich bei Untersuchung in 1/4 der Fälle eine Vergrößerung von Leber und Milz ertasten. Pneumocystis-carinii, das bei Gesunden nie zur Erkrankung führt, bei Patienten mit einer gestörten zellulären Immunität (bösartige Tumoren, andere schwere Grundleiden und medikamentöse Immunsuppression) jedoch nicht selten eine Lungenentzündung hervorruft, ist der häufigste opportunistische Infektionserreger bei Patienten mit GRID. Daneben können bei diesem Syndrom disseminierte Infektionen durch Zytomegalie-Viren, Herpes-simplex-Viren, Mykobakterum tuberkulosis und Mykobakterium avium-intrazellulare, Toxoplasma gondii, Legionella pneumophilia, Cryptococcus neoformans und Candida albicans auftreten. Diese Infektionen sind verschieden gegenüber den bei Homosexuellen üblichen häufigen Infektionen wie Gonorrhoe, Syphilis, Hepatitis A und B, „Gay Bowel Syndrome" mit Herpes-simplex und Chlamydien Proktitis (Enddarmentzündung, Darminfektionen mit Salmonellen), Shigellen, Campylobacter, Giardia lamblia und Amöben. In größeren Kontrolluntersuchungen hatten 44 % der Kaposi Sarkom-Patienten und 23 % der Pneumocystis-carinii-Patienten vor Ausbruch der jeweiligen Krankheit generalisierte Lymphknotenschwellungen. Zwischen 1981 und 1982 wurde bei GRID-Patienten ein sonst sehr seltenes B-Zell-Lymphom (undifferenziertes diffuses Non-Hodgkin-Lymphom) diagnostiziert. Dieser Tumor tritt auch bei immunsuppremierten Nierentransplantierten gehäuft auf. Das Kaposi Sarkom bei GRID-Syndrom ist durch einen disseminierten knotigen Befall der Haut und anderer Organe, zum Teil auch der Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes charakterisiert und hat eine sehr schlechte Prognose. Es gleicht damit weniger dem klassischen Kaposi Sarkom, das vorzugsweise bei älteren Männern in der Haut der Extremitäten auftritt und sich nur langsam zu einem bösartigen Hauttumor entwickelt, sondern einer lymphadenopathischen Form, die bei jungen Afrikanern beobachtet wird. Bei 11 aus New York stammenden Homosexuellen, die lediglich eine gestörte T-Zell-Immunität aufwiesen, wurde eine autoimmune thrombozytopenische (Reduzierung der Blutplättchen) Purpura (rote Flecken durch Einblutung in die Haut) nachgewiesen. Zudem erkrankten bis Juli 1982 drei Hämophilie A-Patienten an Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Bei allen war, wie bei den GRID-Patienten, die zelluläre Immunität gestört. Noch ist unklar, ob die häufig verabreichten Faktor VIII-Konzentrate eine ätiologische Bedeutung besitzen. Viele Untersuchungen sprechen nach Ansicht der Autoren für eine tiefgreifende Störung der Zellvermittelten, nicht jedoch der Antikörper-vermittelten Immunität. Es lassen sich quantitative Abnahmen der T-Helfer-/-Induktor-Zellpopulationen und ein Ansteigen der T-Suppressor-Zellpopulationen nachweisen. Funktionelle in vitro Studien ergaben eine verminderte Proliferationstendenz der Lymphozyten nach Stimulation mit Lektinen (pflanzliche Wachstumsfaktoren für Lymphozyten) und Antigenen von Candida albicans und Tuberkulosebakterien. Konstant zeigt sich eine kutane Anergie als Ausdruck eines persistierenden T-Zelldefektes. Es handelt sich dabei vermutlich um eine Immunregulationsstörung. Die Antikörper ver-

mittelte Immunität fällt dagegen normal aus. Bindeglied zwischen den verschiedenen opportunistischen Infektionen und opportunistischen Tumoren scheint ein schwerer T-Zelldefekt zu sein. Mit großer Wahrscheinlichkeit kommt dem Zytomegalie-Virus (CMV) in der Pathogenese des GRID-Syndroms eine entscheidende Bedeutung zu. Dies wird von den Autoren auf die hohe Prävalenz dieses Virus in der amerikanischen Homosexuellen-Population zurückgeführt. Es wird z. B. durch hochinfektiöses Sperma permanent auf wechselnde Sexualpartner übertragen. Die dadurch erfolgenden **Reinfektionen in kurzen Abständen könnten zu einer persistierenden Störung der zellulären Immunität führen.** Es gelang auch, aus Kaposi Sarkomen afrikanischer Patienten und aus den Tumoren von 19 GRID-Patienten Bestandteile von CMV zu isolieren. Ein weiterer Kandidat sind Amyl-Nitrate, Inhalationsdrogen (Poppers), die möglicherweise zusammen mit CMV-Infektionen zu einem T-Zelldefekt führen können. Auch wurde eine genetische Prädisposition vermutet. Jedoch sei noch nicht klar, ob ein bis dahin nicht identifiziertes Agens oder andere Einflüsse (sexuelle Praktiken, Drogengebrauch, virale Infekte, Medikamente gegen Darminfektionen) eine Immunsuppression bewirken und sich dann, als deren Folge, CMV-Infektionen und die anderen GRID-Symptome entwickeln. Epidemiologische Nachforschungen ergaben, daß bei den ersten Patienten Monate bis Jahre vor Krankheitsausbruch sexuelle Kontakte mit ebenfalls Erkrankten gefunden werden konnten. 3 Patienten entwickelten Kaposi Sarkome, nachdem sie 9 bis 12 Monate vorher mit manifest erkrankten Kaposi-Patienten intime Beziehungen gehabt hatten. Die Sexualpartner von GRID-Patienten scheinen demnach ein erhöhtes Erkrankungsrisiko zu besitzen. Ob sich jedoch die vordergründige Annahme einer infektiösen Genese oder anderer Faktoren bestätigt, bleibt nach Ansicht der Autoren abzuwarten. Da der Anteil an heterosexuellen Männern und Frauen mittlerweile auf 16 % angewachsen ist, äußern die Autoren die Ansicht, daß die Assoziation „gay related" nicht mehr in jedem Falle zutrifft. Von den 27 den CDC gemeldeten Fällen, die in Europa aufgetreten sind, stammen 4 aus Dänemark, 3 aus der Schweiz und weitere Patienten aus den Niederlanden, Großbritannien, Spanien und Frankreich. Nicht in jedem Falle ließ sich bei den Patienten ein Aufenthalt in den USA nachweisen.

(45) 1982-11, Deutsche Medizinische Wochenschrift 107/46, 1779—1780. E. B. Helm, L. Bergmann, K. Nerger, Zentrum der inneren Medizin Universität Frankfurt, Frankfurt a. M. **Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei homosexuellen Männern.**
Die Autoren zitieren Berichte in der medizinischen Fachwelt der letzten Jahre über ein unbekanntes neuartiges Krankheitsbild, an dem vorzugsweise homosexuelle Männer erkranken. Bei dem Krankheitsbild handelt es sich um Infektionen durch fakultativ pathogene Erreger wie Pneumocystis-carinii, Zytomegalie-Viren, Tuberkulose-Erreger, atypische Mykobakterien und andere, eventuell zusammen mit einem Kaposi Sarkom. Die Autoren berichten über zwei homosexuelle Männer mit Pneumocystis-carinii-Infektion, die im Sommer 1982 in Frankfurt a. M. diagnostiziert worden sind. Bei dem ersten Fall handelte es sich um einen 39jährigen homosexuellen Mann mit 10jährigem Drogenmißbrauch, darunter auch Amyl-Nitrat, der 1979/1980 Auslandsaufenthalte in USA, Frankreich und Holland hatte. Erkrankungsbeginn war Mitte März 1982 mit gelegentlichen Fieberschüben, Husten, allgemeiner Abgeschlagenheit und vermehrtem Schwitzen. Ab Mai d. J. Ausschläge im Gesicht, die als eine Pilzerkrankung gedeutet wurden. Wäßrige Durchfälle, zunehmender Husten und erneute Fieberschübe. Seit Erkrankungsbeginn trat ein Gewichtsverlust von über 10 kg ein. Wegen dieser Symptome mit zunehmender Schwere erfolgte im Mai die stationäre Aufnahme. Nach mehreren erfolglosen Behandlungen wegen einer Pneumonie wurde eine offene Lungenbiopsie durchgeführt mit dem Ergebnis einer bestätigten Pneumocystis-carinii-Infektion. Immunologisch zeigte sich ein schwerer Defekt des zellulären Immunsystems mit Erniedrigung der absoluten Lymphozytenzahl und einem extrem reduzierten T4/T8- Zellverhältnis von 0,38 (Normalwert 2). Der Patient starb kurz darauf. Fall 2 war ein 38jähriger homosexueller Mann ohne Drogenmißbrauch, der 1980/81 mehrere kurze Aufenthalte in den USA angab. Erkrankungsbeginn bei ihm Mitte März 1982 mit generalisiertem Ausschlag, Abgeschlagenheit, Husten, gelegentlichen Fieberschüben und Durchfällen. Aufnahme im Krankenhaus im Mai 1982 wegen Progredienz des Krankheitsbildes und deutlicher Gewichtsabnahme von ungefähr 10 kg seit Beginn der Erkrankung sowie einem kontinuierlichen Fieber von etwa 40 ° C und Atemnot. Bei ihm wurde bioptisch eine Tuberkulose in Lymphknoten festgestellt, die erfolgreich behandelt werden konnte. Zusätzlich lag eine Zytomegalie-Virus-Infektion vor. Eine nach erneuter Zunahme der Lungensymptomatik durchgeführte Bronchoskopie (Spiegelung der Atemwege) mit Biopsie erbrachte den Nachweis einer Pneumocystis-carinii-Infektion. Der immunologische Status zeigte eine Verschiebung des T4-/T8-Zellverhältnisses auf 0,02. Die Immunglobuline lagen im Normbereich. Zur Zeit der Abfassung des Berichtes lebte der Patient noch, mußte allerdings künstlich beatmet werden. Die Autoren weisen auf die übereinstimmende Krankengeschichte der beiden Patienten hin, die sich jedoch nie gekannt hatten. Sie stimmen überein mit der Krankengeschichte von anderen Patienten mit dem gleichen Syndrom.

(46) 1982-11, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 107/46; 1780. P. M. Shah, Infektionslaboratorium, Zentrum der inneren Medizin der Universität Frankfurt a. M., Frankfurt a. M. **GRID-Syndrom.**
Nach Ansicht des Autors bezeichnet diese Beschreibung die bisherigen Beobachtungen nicht korrekt. Er bezieht sich auf die beiden von Prof. E. B. Helm et al. in derselben Ausgabe der DMW beschriebenen Fälle von Pneumocystis-carinii-Pneumonien bei homosexuellen Männern der Frankfurter Klinik. Der Autor bezieht sich auf Arbeiten, in denen über Kaposi Sarkome und Pneumocystis-carinii-Infektionen auch bei heterosexuellen Männern, heterosexuellen Frauen, Einwanderern aus Haiti und Patienten mit Hämophilie geschrieben wurde. Seiner Ansicht nach liegt der Verdacht nahe, **daß möglicherweise ein infektiöses**

Agens durch Blut oder dessen Derivate übertragen wird und das zu einem Immundefekt führt. Als bessere Bezeichnung hält er die in der angelsächsischen Literatur verwendete Abkürzung AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

(47) 1982-12-12, Bundesgesundheitsblatt 25; 408. H. J. Weise, J. L'age-Stehr. Bundesgesundheitsamt Berlin, Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie und Abteilung Virologie, Robert-Koch-Institut. Schnellinformation: **Unbekannter Krankheitserreger als Ursache von tödlich verlaufenden erworbenen Immundefekten?**
Seit Mitte des Jahres 1981 wurden von den CDC gehäuft Fälle von bisher unerklärbaren erworbenen Immundefekten (AIDS) beobachtet. Besonders betroffen waren männliche Homosexuelle, Einwanderer aus Haiti, Abhängige von i. v. verabreichten Suchtmitteln und Empfängern von Faktor VIII-Konzentraten. Ende November 1982 waren den CDC über 800 Fälle bekannt, 50 % verliefen tödlich. Beobachtet wurden neben ungewöhnlichen bösartigen Neubildungen (Kaposi Sarkom) schwere Erkrankungen an opportunistischen Erregern, insbesondere Pneumocystis-carinii und, neben anderen, auch den Erregern der progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie. Nach den vorliegenden epidemiologischen Daten mußte als Ursache ein unbekanntes infektiöses Agens angenommen werden, das auf ähnlichem Wege wie die Hepatitis B durch Blut und Blutprodukte sowie durch Schleimhaut- und Intimkontakte übertragen wird. Zu den Erkrankungszeichen, die das Vorliegen einer AIDS-Erkrankung vermuten lassen, gehörten u. a. generalisierte chronische Lymphadenopathien, unerklärliche Gewichtsverluste und langandauerndes unerklärliches Fieber.

(48) 1982-12, MMWR 31/52; 697—698. **Immundefizienz bei weiblichen Sexualpartnern von Männern mit AIDS.**
Im einen Falle handelte es sich um eine 37jährige Frau, die seit Juli 1982 Hefepilz-Infektionen des Mundes (orale Candidiasis) und generalisierte Lymphknotenschwellungen (Lymphadenopathie-Syndrom) entwickelt hatte. Bei Untersuchungen hatte sie eine durch Punktion (Feinnadelbiopsie) gesicherte PCP, erhöhte Antikörperspiegel, niedrige Lymphozytenzahlen und eine nicht mehr nachweisbare Zahl von T-Helferzellen. Ihr fester Sexualpartner war drogenabhängig, entwickelte orale Candidiasis im März 1982 und im Juni eine PCP. Er starb im November 1982 mit typischer Immundefizienz. Im zweiten Falle handelte es sich um eine 23jährige Frau, die im Februar 1982 eine generalisierte Lymphknotenschwellung entwickelt hatte. Gewöhnliche Infektionen als Ursache der Lymphknotenschwellung waren nicht zu entdecken. Immunologisch zeigte sie erhöhte Antikörperspiegel, erniedrigte T-Helferzellzahlen und eine erniedrigte T4-/T8-Rate. Ihr einziger Sexualpartner seit Sommer 1981 war ein bisexueller Mann ohne Drogenmißbrauch. Er bekam im Juni 1981 eine Mundschleimhautentzündung mit einem Hefepilz, Lymphknotenschwellungen und im Juni 1982 eine PCP. Im Gegensatz zur Patientin 1 trifft für Patientin 2 die CDC AIDS-Definition nicht komplett zu. Anhaltendes generalisiertes Lymphadenopathie-Syndrom in Verbindung mit zellulärer Immundefizienz wurde jedoch auch schon als Vorläufer-Symptomatik bei Homosexuellen mit AIDS beobachtet und wird deshalb naheliegenderweise als Teil des AIDS-Spektrums definiert. Außer den genannten sexuellen Kontakten mit AIDS-Patienten lagen bei diesen Patientinnen keine weiteren offensichtlichen AIDS-Risikofaktoren vor. Epidemiologische Beobachtungen deuteten verstärkt darauf hin, daß AIDS eine infektiöse Ursache hat. Hierfür sprach, daß AIDS in einer Gruppe homosexueller Männer in Kalifornien, die miteinander sexuellen Kontakt hatten, übertragen worden ist (31). Weiterhin sprach hierfür, daß beide Partner eines homosexuellen Pärchens in Dänemark AIDS entwickelten. Seit 1981 erhielten die CDC Berichte von 43 früher gesunden Frauen, die PCP oder andere opportunistische Infektionen erwarben, die typisch für AIDS sind. Von diesen 43 Patienten waren 13 weder Haitianer noch Drogenabhängige. Fünf von diesen Frauen hatten feste Sexualpartner, die intravenös drogenabhängig waren, jedoch noch keine offensichtlichen Krankheiten entwickelt hatten, die AIDS definieren. Es war deshalb denkbar, daß diese Männer Träger eines infektiösen Erregers waren, der bei ihnen selbst noch kein AIDS verursacht hatte, allerdings ihre Sexualpartner bereits infizierte.

(49) 1982-12-02, The New England Journal of Medicine, 307/23; 1436—1438. J. R. Miller, R. D. Barrett, C. B. Britton et al. Abteilungen für Neurologie, Neuropathologie, Neurochirurgie und Medizin, College of Visitions and Surgeons Columbia University und Lenox Hillhospital New York. **Progressive multifokale Leukoenzephalopathie in einem männlichen Homosexuellen mit T-Zellimmundefizienz.**
Bericht über einen männlichen Homosexuellen mit T-Zellimmundefizienz, in dem neurologische, klinische und pathologische Hinweise auf eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie vorlagen. Die Diagnose wurde durch eine Kleinhirnbiopsie bestätigt. Der Patient war im Januar 1982 ins Hospital eingeliefert worden, mit Unwohlsein und neurologischen Symptomen. Im Dezember 1981 hatte er eine Amöbiasis, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Der Patient hatte häufig wechselnde Sexualpartner und benutzte Amyl-Nitrate. Seine T-Zellzahl war vermindert, die B-Zellzahl erhöht und die T4-/T8-Zellrate war auf 0,46 gesunken. Obwohl serologische Studien gezeigt haben, daß ungefähr 70 % der Erwachsenen weltweit zumindest eine Infektion mit dem Polyoma-JC-Virus (dem Verursacher der progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie) durchgemacht haben, tritt diese Erkrankung sehr selten auf, sogar bei Patienten mit Immunsuppression. Antikörpererhöhungen gegen das Virus werden in der Regel nicht gefunden. Immunologische Studien am Biopsiematerial nach dem Tode des Patienten bestätigten, daß das Polioma-JC-Virus involviert war.

(50) 1982-12-10, MMWR, 31/48; 664—652. M.-C. Poon, A. Landay, J. Alexander, et al. (23). **Aktualisierung der AIDS-Daten bei Patienten mit Hämophilie A.**
(Berichtet von 12 Gesundheitseinrichtungen, verteilt über die gesamte USA). Im Juli 1982 wurden in der MMWR über drei heterosexuelle Hämophilie-Patienten, die Pneumocystis-carinii-Pneumonien und andere opportunistische Infektionen entwickelt hatten,

berichtet. Jeder hatte bei invitro Untersuchungen Anzeichen einer Lymphopenie, und zwei hatten Veränderungen bei den T-Lymphozyten. Alle drei waren bis zum Berichtszeitpunkt gestorben. In den dazwischen liegenden vier Monaten (zwischen Abfassen und Erstellen des Berichtes) hatten weitere vier heterosexuelle Hämophilie A-Patienten opportunistische Infektionen entwickelt in Verbindung mit Anzeichen einer zellulären Immundefizienz. Diese vier Fälle und ein hochgradig verdächtiger Fall werden in dieser Publikation dargestellt. Daten der Befragung dieser Patienten über ihre sexuellen Aktivitäten, Drogengebrauch, Reisegewohnheiten und Aufenthaltsorte ließen nicht vermuten, daß sie sich dieses Syndrom durch Kontakt miteinander, mit Homosexuellen, durch Drogengebrauch oder Kontakt mit Einwanderern aus Haiti zugezogen hatten. Alle diese Patienten erhielten Faktor VIII-Konzentrate und bis auf einen auch andere Blutkomponenten. Diese zusätzlichen AIDS-Fälle unter Hämophilie A-Patienten hatten mehrere Charakteristika mit den drei zuvor berichteten Fällen gemeinsam. Alle waren Patienten mit schwerer Hämophilie, die große Mengen an Faktor VIII-Konzentraten benötigten. Keiner hatte zuvor opportunistische Infektionen gehabt. Alle waren tief lymphopenisch und hatten irreversible Verluste an T-Lymphozyten. Der Verdachtsfall war **ein siebenjähriger Hämophilie-Patient, der nicht die strikten AIDS-definierenden Kriterien erfüllte. Er hatte eine Lymphadenopathie, Rachenentzündung, orale Candidiasis und Herpes zoster an der rechten Hüfte und dem Gesäß. Seine T-Helferzellen waren deutlich reduziert, das T-Helfer/T-Suppressorzell-Verhältnis betrug 0,4.** Die Architektur der Lymphknoten war zerstört mit einer Verminderung der Lymphozyten. **In den meisten Fällen waren diese Patienten die ersten AIDS-Patienten in ihren Städten, Staaten oder Regionen. Sie hatten keinerlei gemeinsame Gewohnheiten oder Lebensumstände.** Eine definierte Faktor VIII-Charge oder Marke konnte nicht als Ursache identifiziert werden. Diese zusätzlichen Fälle sind für die Autoren wichtig für die AIDS-Perspektiven in amerikanischen Hämophilen. Zwei der Patienten waren zehn Jahre und jünger, und Kinder mit Hämophilie müßten als Risikopersonen für die Erkrankung angesehen werden. Darüber hinaus nahm die Zahl der Erkrankungen zu. Die „National Hemophilia Foundation" und die CDC führten nun eine nationale Überwachung der Hämophilie-Behandlungszentren durch, um die Prävalenz der AIDS-assoziierten Erkrankungen während der zurückliegenden fünf Jahre zu bestimmen und um eine aktive Überwachung von AIDS unter Hämophilie-Patienten zu ermöglichen. Ärzte wurden ermuntert, weiterhin verdächtige AIDS-Fälle unter Hämophilie-Patienten den CDC durch die lokalen und staatlichen Gesundheitsbehörden zu melden.

(51) 1982-12-17, MMWR, 31/49; 665—667. R. O'Reilly, D. Kirkpatrick, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, et al. **Unerklärliche Immundefizienz und opportunistische Infektionen in Kindern — New York, New Jersey, California.**
In der Arbeit werden vier Fälle von unerklärlicher zellulärer Immundefizienz und opportunistischen Infektionen von Kindern unter zwei Jahren dargestellt, die nicht in das Schema angeborener Immunschwächesyndrome hineinpassen. Keines der vier Kinder hatte vor Beginn der Krankheit Blut oder Blutprodukte erhalten. Weitere sechs ähnliche Fälle unter kleinen Kindern sind noch im Untersuchungsstadium. Alle sechs Kinder sind bereits tot. Eines davon war eine Halbschwester des Kindes, der als Fall Nr. 4 vorgestellt wird. Darüber hinaus erhielten die CDC Meldungen über weitere Fälle ohne opportunistische Infektionen von Ärzten aus New York-City, New Jersey und Kalifornien über 12 Kinder mit ähnlichen Immundefizienzen wie die im Fall 1 bis 4 dargestellten. Eines davon ist die andere Halbschwester des Kindes im Fall 4. Die klinischen Symptome bei den vier Fällen beinhalten orale Candidiasis, Hepatosplenomegalie, Staphylokokken-, Mykobakterium avium/intrazellulare, Pneumocystis-carinii, Kryptokokkosneoformans- und Zytomegalie-Virus-Infektionen, Lymphadenopathie, Fieber über einen längeren Zeitraum anhaltend und länger dauernde Durchfälle sowie Gedeihstörungen. Die Hauptsymptome in den zwölf Kindern ohne opportunistische Infektionen waren Gedeihstörungen (81 %), orale Candidiasis (50 %), Hepatosplenomegalie (92 %), generalisierte Lymphadenopathie (92 %) und chronische Lungenentzündung ohne nachweisbare Infektion (83 %). Die Mütter der Kinder waren Drogenabhängige oder, zu einem kleineren Anteil haitianischer Herkunft, von denen einige nach der Geburt AIDS-Symptome entwickelt hatten. Die immunologischen Befunde von den berichteten Kindern glichen denen in Erwachsenen mit AIDS. Bekannte angeborene Immundefizienzsyndrome sind mit den vorgefundenen Krankheitsbildern nicht in Einklang zu bringen. **Auch die Tatsache, daß zwei Halbschwestern eines betroffenen Kindes ebenfalls die gleiche Symptomatik entwickelten, spricht nur scheinbar für eine angeborene Immundefizienz, denn von diesen Erkrankungen ist nicht bekannt, daß sie sich dominant vererben würden.** Obwohl die Ätiologie von AIDS unbekannt ist, läßt eine ganze Reihe epidemiologischer Beobachtungen vermuten, **daß es durch ein infektiöses Agens verursacht wird.** Die Exposition mit dem vermuteten AIDS-Agens muß bei den Kindern schon sehr früh geschehen sein, da schwere opportunistische Infektionen bei drei der vier beschriebenen Fälle bereits während der ersten sechs Monate des Lebens auftraten. In einem Fall konnten die ersten Symptome bereits drei Monate nach der Geburt beobachtet werden. **Die Übertragung des AIDS-Agens von der Mutter auf das Kind muß deshalb entweder noch in der Gebärmutter oder kurz nach der Geburt stattgefunden haben.** Die zwölf Kinder, die noch keine opportunistischen Infektionen haben, sollen nun weiter verfolgt werden, um festzustellen, ob sie Krankheiten entwickeln, die mit AIDS in Beziehung stehen.

(52) 1983-01-13, The New England Journal of Medicine, 308/2; 79—83. M.M. Lederman, O.D. Ratnoff, J.J. Scillian, P.K. Jones, B. Schacter. **Gestörte zellvermittelte Immunität in Patienten mit klassischer Hämophilie.**
Anlaß der Studie waren drei Patienten mit schwerer klassischer Hämophilie, die mit lyophilisierten Präparationen von Faktor VIII behandelt worden waren

und die Pneumocystis-carinii-Pneumonien entwickelt hatten. Immunologische Studien an diesen Patienten zeigten eine nur schwache Lymphozytenreaktion auf Mitogene (Wachstumsfaktoren), eine absolute und relative Reduktion der T-Helferzellen und eine relative Erhöhung der T-Suppressorzellzahl. Diese immunologischen Parameter wurden nun bei ansonsten gesunden Hämophilie-Patienten untersucht, die entweder lyophilisierte Faktor VIII-Konzentrate oder Kryopräzipitate erhalten hatten. Damit sollte deren Risiko, AIDS zu entwickeln, erforscht werden. **Nur in der Gruppe, die lyophilisierte Konzentrate erhalten hatten, wurden immunologische Abnormalitäten gefunden. Patienten, die Kryopräzipitate erhalten hatten, unterschieden sich in ihren immunologischen Parametern nicht von einer Kontrollgruppe von gesunden Patienten ohne Hämophilie.** Im Gegensatz zu AIDS-Patienten, die reduzierte T-Helferzellzahlen hatten, waren bei den Hämophilie-Patienten, die mit Hochkonzentraten behandelt worden waren, die T-Helferzellzahlen normal. **Die Veränderung der T4-/T8-Rate beruhte bei diesen Patienten auf einer Erhöhung der T-Suppressorzellen.** Eine ähnliche Konstellation wurde jedoch zuvor von anderen Gruppen in einer Population von offensichtlich gesunden homosexuellen Männern gefunden. **Es wurde jedoch auch gefunden, daß die immunologischen Störungen von gesunden Homosexuellen über solche mit Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellung) zu solchen mit Kaposi Sarkom in ihrer Schwere zunahmen.** In einer weiteren Studie konnten abnormale T-Lymphozyten mit der Zahl der homosexuellen Sexualpartner pro Jahr aber nicht mit dem Gebrauch von Nitraten korreliert werden. Andererseits gibt es aber auch Studien, in denen veränderte T4-/T8-Verhältnisse in gesunden Homosexuellen primär bei Nitratbenutzern gefunden wurden. Es ist nicht klar, ob die gefundenen Immundysregulationen (Fehlregulationen unter den Immunzellen) in gesunden Homosexuellen oder Hämophilen, wie in dieser Studie beschrieben, eine Prädisposition zur Entwicklung von klinischer Immunsuppression und opportunistischen Infektionen darstellt. **Eine mögliche Erklärung für die Abnormalitäten der zellvermittelten Immunabwehr bei den Hämophilie-Patienten könnte eine genetische Prädisposition sein. Dagegen spricht jedoch die Tatsache, daß Patienten mit Kryopräzipitaten diese Abweichungen nicht hatten.** Eine wahrscheinlichere Möglichkeit ist, daß die immunologische Fehlfunktion erworben ist. Hepatitis B als Ursache scheidet insofern aus, als keiner der untersuchten Patienten Zeichen einer B-Hepatitis hatte. Die Ursache der Immunsuppression dieser Population ist unbekannt, doch bei AIDS-Patienten gibt es epidemiologische Belege, die ein Pathogen, das im Blut vorkommt, implizieren.

(53) 1983-01-13, The New England Journal of Medicine, 308/2; 83—86. J.E. Menitove, R.H. Aster, et al. **T-Lymphozytenpopulationen in Patienten mit klassischer Hämophilie, behandelt mit Kryopräzipitaten und lyophilisierten Konzentraten.**
Untersuchungen der immunologischen Funktion unter homosexuellen AIDS-Patienten ergaben Symptome wie Lymphopenie (verringerte Lymphozytenzahlen), kutane Anergie (fehlende immunologische Reaktion der Haut), reduzierte T4-Helferlymphozyten, erhöhte T8-Suppressorlymphozyten, invertierte T-Helfer-/T-Suppressorlymphozytenverhältnisse, abnormale Reaktion von Lymphozyten auf die Stimulation mit Wachstumsfaktoren, reduzierte Aktivität von natürlichen Killerzellen (Untergruppe der lymphozytären Abwehrzellen) und Hypergammaglobulinämie (erhöhte Gammaglobulinspiegel = Antikörperspiegel). Veränderte T-Lymphozytensubpopulationen wurden auch in asymptomatischen Homosexuellen gefunden, obwohl die Veränderungen nicht so schwerwiegend waren wie in Homosexuellen mit Kaposi Sarkom oder Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Die Autoren leiten die Gründe für ihre Untersuchungen ähnlich wie Lederman et al. (52) von immunologischen Vorbefunden bei homosexuellen Patienten mit AIDS und insbesondere bei den bis dato bekannten drei Hämophilie-Patienten mit AIDS ab. Sie untersuchten ebenfalls die Unterschiede zwischen Hämophilie-Patienten, die Kryopräzipitate benutzten, und denjenigen, die lyophilisierte Hochkonzentrate benutzten. Sie berichten über zwei weitere Hämophilie-Patienten mit Verdacht auf AIDS, die zu diesem Zeitpunkt noch untersucht wurden. Von insgesamt 22 untersuchten Patienten hatten acht einen abnormalen T4/T8-Quotienten. **Nur solche Hämophilie-Patienten waren betroffen, die kommerzielle lyophilisierte Präparate benutzt hatten.** Kryopräzipitatempfänger hatten keine Veränderungen. Die acht betroffenen Patienten entsprachen 57 % der Verbraucher von Faktor VIII-Konzentraten. Einer der Patienten der Studie hatte **eine über 18 Monate dauernde generalisierte Lymphadenopathie (Lymphknotenvergrößerung) und Splenomegalie (Milzvergrößerung)**. Nach Beendigung der Studie **entwickelte ein zweiter Patient mit Hämophilie A eine generalisierte Lymphadenopathie.** Beide Patienten hatten abnormale T4/T8-Quotienten. Diese Befunde sind ähnlich denen, die auch bei AIDS-Fällen berichtet wurden. Bei der Interpretation der Befunde ist nach Ansicht der Autoren Vorsicht geboten, da nicht bekannt ist, ob diese Abnormalitäten der Laborparameter persistieren oder nur vorübergehender Natur sind. Obwohl die Kryopräzipitatbenutzer normale T4-/T8-Quotienten hatten, sind Studien notwendig mit Patienten, die größere Mengen Kryopräzipitat verbrauchen. Die Autoren können keine ursächliche Beziehung zwischen der Menge an Faktor, der verabreicht wurde, und einem bestimmten kommerziellen Produkt erkennen. Interessanterweise fanden die Autoren fünf Patienten in ihrem Kollektiv mit Hämophilie A, die, ähnlich wie bei homosexuellen Patienten berichtet, eine trombozytopenische Purpura (Blutungskrankheit durch verringerte Blutplättchen) entwickelten. Insgesamt stimmen die Daten mit der Möglichkeit überein, daß kommerziell hergestellte Faktor VIII-Konzentrate ein AIDS-ähnliches Krankheitsbild induzieren können. Bevor definitive Schlußfolgerungen gezogen werden können, müßten jedoch größere Patientenkollektive studiert werden.

(54) 1983-01-13, The New England Journal of Medicine, 308/2; 94—95. J.F. Desforges (Editorial). **AIDS und präventive Behandlung bei Hämophilen.**
Jane F. Desforges beschreibt die großen Vorteile für

die Patienten, die durch Faktorkonzentrate gewonnen wurden. Insbesondere die präventive Verabreichung von Faktorkonzentraten durch die Hämophilen selbst führte zu einem ganz erheblichen medizinischen Gewinn durch Reduktion der Komplikationen sowie zu einer völlig neuen Freiheit und Unabhängigkeit der Patienten, die ihnen ein normales Leben ermöglichte. Die Risiken durch das Zusammenführen von Plasma sehr vieler Spender erzeugten schon seit längerem Bedenken bei der Behandlung. Diese beruhten primär auf virusinduzierten Lebererkrankungen. Hepatitiden (Leberentzündungen) sind in der Geschichte dieser Patienten häufige Ereignisse. In mehreren Berichten wurden bei serologischen Tests und durch Leberbiopsie (Entnahme von Lebergewebe zur feingeweblichen Untersuchung) Hepatitis B-Infektionen bestätigt. Andere übertragbare Erkrankungen außer den verschiedenen Arten von Hepatitis waren bis zum Auftreten opportunistischer Infektionen (Infektionen, die nur bei immungeschwächten Patienten entstehen) in dieser Population kein Problem. Nun muß man sich jedoch darauf einstellen, daß die Behandlung von Hämophilen mit Faktor VIII- Präparationen sehr „teuer" werden kann. Nach CDC-Berichten sind drei Hämophile an AIDS erkrankt. Es ist nicht bekannt, ob dieses Syndrom **durch vielfache Exposition mit fremden Antigenen (fremdem Eiweiß in den Faktorpräparationen), einem spezifischen, übertragbaren Agens oder durch andere Mechanismen verursacht wird.** Bei den Patienten wurden **immunologische Abweichungen** und Erkrankungen gefunden, **die man gewöhnlich nur in immunsupprimierten Patienten findet.** In der Ausgabe dieses Journals sind zwei Berichte abgedruckt, die zeigen, daß asymptomatische Hämophile immunologische Erkrankungen aufwiesen, die durch ein abnormales T4-/T8-Zellverhältnis charakterisiert sind. Studien zeigten ferner, daß diese Abweichungen auf einer erhöhten Zahl von T8-Zellen (Suppressorzellen) beruhten. Die **Patienten, die kommerzielle Faktor VIII-Präparate erhielten, hatten eine größere Wahrscheinlichkeit, T-Zell-Abnormalitäten zu entwickeln, als solche, die Kryopräzipitate erhielten.** Bei Betrachtung dieser Befunde müssen die gegenwärtigen Behandlungsmodi sorgfältig überprüft werden. **Im Gegensatz zu Kryopräzipitaten, die von Einzelspendern hergestellt werden, sind Hochkonzentrate von gepooltem Plasma von 2 000 bis 5 000 Spendern hergestellt.** Bei den untersuchten Hämophilie-Patienten war der Unterschied zwischen Kryopräzipitatempfängern und Hochkonzentratempfängern nicht darauf zurückzuführen, daß die ersteren weniger intensiv behandelt wurden. Die Versorgung mit Kryopräzipitaten alleine würde sicherlich die Kapazitäten der Blutbanken überstrapazieren. Es wäre auch sehr schwierig, das Heimprogramm allein auf Kryopräzipitatbasis durchzuführen, da das Material tiefgefroren gelagert werden muß. **Obwohl die Ärzte und Patienten das erfolgreiche Hochdosis-Programm nur sehr ungern aufgeben, muß dies doch in Erwägung gezogen werden,** auch wenn nicht genügend Beweise dafür da sind, um eine solch radikale Veränderung zu verlangen. **Die Tatsache, daß Hämophile ein AIDS-Risiko haben, ist klar. Wenn Kryopräzipitate dieses Risiko minimieren, ist es notwendig, das gegenwärtige Heiminfusionsprogramm zu revidieren.** Ärzte müssen gegenüber diesem Risiko wachsam sein. **Die Prävention vor Komplikationen der gegenwärtigen Behandlung könnte Vorrang haben gegenüber der Prävention von Komplikationen durch die Hämophilie selbst.**

(55) 1983-01-15, The Lancet. P. Jones, S. Proctor, A. Dickinson, S. George. **Immunologische Veränderungen bei Hämophilie.**
Von 16 Patienten hatten 5 erniedrigte T-Helfer-Zellen. Sonst wurden keine Symtome einer Immunsuppression festgestellt. Es wird angenommen, daß die beobachteten Veränderungen ein Abwehrmechanismus gegen Antigen-Beladung (fremdes Eiweiß der Faktor-Konzentrate) darstellt. **Eine infektiöse Ursache wird nicht gesehen.**

(56) 1983-02, Journal of The Florida Medical Association, 70/2; 116—118. N. J. Ehrenkranz, J. R. Rubini, South Florida Hospital Konsortium for Infection Control and Cedars Medical Center, Miami. **Hämophilie A kompliziert durch Pneumocystis-carinii-Pneumonie.**
Fallbericht über einen Hämophilen mit Lymphopenie, Hautanergie und Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Er hatte sonst keine Risikofaktoren. Die Autoren postulieren, daß er AIDS durch die Behandlung mit Faktor VIII-Konzentraten erhalten hat. Das übertragbare Agens, das die Immunsuppression verursacht hat, wäre im Plasma von einem oder mehreren Spendern anwesend gewesen und hätte den Plasmapool kontaminiert, aus dem das Konzentrat für den Patienten hergestellt wurde.

(57) 1983-02-18, Deutsches Ärzteblatt, 80/7; 48—49. J. L'age-Stehr, M. A. Koch. Bundesgesundheitsamt, Robert-Koch-Institut, Abteilung für Virologie, Berlin. **Unbekannter Krankheitserreger als Ursache von tödlich verlaufenden erworbenen Immundefekten.**
Die Autoren berichten über seit Mitte des Jahres 1981 den CDC in USA gemeldete Fälle von unerklärbaren erworbenen Immundefekten (Acquired Immune Deficiency Syndrome = AIDS). Besonders betroffen sind männliche Homosexuelle, Einwanderer aus Haiti, Abhängige von i. v.-Drogen und Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten. Bis Ende November 1982 sind den CDC über 800 Fälle bekannt geworden. Die Erkrankungen beginnen schleichend und enden in 50 % der Fälle tödlich. Bei allen Erkrankten wurde eine starke Verminderung der zellulären Immunreaktionen gefunden. Beobachtet wurden neben ungewöhnlichen malignen Neubildungen wie dem Kaposi Sarkom, schwer oder tödlich verlaufenden Infektionen mit opportunistischen Erregern und Parasiten, darunter Pneumocystis-carinii, Aspergillen, Candida, Kryptokokken, Zytomegalie-Viren, atypische Mykobakterien, Toxoplasmen, und andere. Bei Oesophagitiden (Entzündungen der Speiseröhre) wurden Candida, Zytomegalie- und Herpes-Viren isoliert. Auch Fälle mit **progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie** wurden berichtet. Nach den vorliegenden epidemiologischen Daten muß angenommen werden, daß **die Ursache von AIDS ein unbekanntes infektiöses Agens ist, das auf ähnlichem Wege übertragen wird wie Hepatitis B, also durch Blut und Blutprodukte sowie durch Schleimhaut und**

Intimkontakte. Es muß damit gerechnet werden, daß auch in der Bundesrepublik Deutschland die Zahl der Fälle (bisher neun) weiter zunehmen wird. **Die Inkubationszeit beträgt vermutlich Monate bis Jahre.** Die Erkrankungszeichen, die eine AIDS-Erkrankung vermuten lassen, beinhalten opportunistische Infektionen bei Patienten ohne immunsuppressive oder zytostatische Behandlung oder Vorerkrankung, Kaposi Sarkom-Patienten unter 60 Jahren, generalisierte chronische Lymphadenopathien, unerklärliche Gewichtsverluste und langdauerndes unerklärliches Fieber. **Erfassungsbögen** zum Melden von Verdachtsfällen an das Bundesgesundheitsamt werden erstellt und **können in der Abteilung für Virologie angefordert werden.**

(58) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 277—284. A.E. Pitchenik, M.A. Fischl, G.M. Dickinson, et al. **Opportunistische Infektionen und Kaposi Sarkom unter Haitianern: Evidenz für einen neuen erworbenen Immundefizienzstatus.**
20 Patienten aus Haiti, die vom April 1980 bis Juni 1982 hospitalisiert waren, hatten Pneumocystis-carinii-Pneumonien, systemische (im gesamten System des Körpers verbreitet) Toxoplasmose (einzelliger Parasit) des Zentralen Nervensystems, Hefepilzerkrankung der Speiseröhre, Kryptokokkenerkrankung, systemische Zytomegalie-Virus- und Herpes-simplex-Viruserkrankung sowie chronische parasitäre Erkrankungen des Darmes oder invasive (bösartige, in das Gewebe eindringende und zerstörende) Kaposi Sarkome. Zehn Patienten starben. Häufig waren die opportunistischen Infektionen mehrfach vertreten und traten in drei Patienten wiederholt auf. In sieben Patienten ging eine disseminierte (im Körper streuende) Tuberkulose den anderen Infektionen voraus. Es gab keine Anhaltspunkte für zugrunde liegende immunsuppressive Erkrankungen und keine Geschichte der Homosexualität oder des intravenösen Drogenmißbrauchs. **Mindestens drei der Patienten erwarben ihre Symptome in Haiti. Lymphadenopathie wurde häufig beobachtet.** 17 Patienten waren nach Testung immunologisch ohne Reaktion, und 18 hatten reduzierte Lymphozytenzahlen. Die T-Helfer-Zellen waren deutlich reduziert, und die T-Helfer-/-Suppressorzell-Rate war invertiert. Dieses Syndrom unter heterosexuellen Haitianern war verblüffend ähnlich dem Syndrom der Immundefizienz, das jüngst unter amerikanischen Homosexuellen beschrieben wurde. Die Autoren versuchten mehreren Ursachen nachzugehen, auch die Tatsache, daß die Patienten häufig Wurzel- und Kräuterzubereitungen in Haiti einnahmen, wurde in die Erwägungen einbezogen. Da jedoch auch andere Haitianer diese naturheilkundlichen Medikamente sehr häufig benutzen, wurde dies als Ursache ebenso verworfen wie eine genetische Prädisposition oder die bekannten opportunistischen Infektionen selbst. Fehlernährung wurde ebenfalls als Ursache der Erkrankung abgelehnt. Lediglich **die antigene Beladung durch multiple Infektionen oder ein unbekanntes übertragbares Agens wurde von den Autoren als Ursache in Erwägung gezogen.**

(59) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 284—286. K.C. Davis, C.R. Horsburgh, U. Hasiba, et al. **AIDS in einem Hämophilie-Patienten.**
Bericht über einen Patienten mit Hämophilie A, der weder homosexuell war noch Amyl-Nitrate oder intravenös Drogen gebrauchte und der eine Immundefizienz entwickelte mit opportunistischen Infektionen, die charakteristisch für AIDS sind. Die Autoren vermuten, daß die Ursache der Immundefizienz in diesem Patienten **wahrscheinlich ein virales Agens ist, das durch Transfusionen mit Faktor VIII übertragen wurde.** Initial entwickelte der Patient Prodromi (Vorläufersymptome) von AIDS mit Übelkeit, Gewichtsverlust, Fieber, Lymphadenopathie und absoluter Lymphopenie (Reduktion der absoluten Lymphozytenzahlen). Das Fortschreiten der Krankheit war charakterisiert durch Zytomegalie-Virus und Pneumocystis-carinii-Infektionen. Da der Patient keine sonstigen Risiken, wie bei den anderen AIDS-Patienten üblich, hatte, wird angenommen, daß die Faktor VIII-Präparationen das wahrscheinlichste Vehikel der Übertragung waren. Der Patient wurde zuerst mit Kryopräzipitat und seit 1974, sechs Jahre vor dem Auftreten erster Symptome, mit Faktor VIII-Konzentrat behandelt. Es wird angenommen, daß andauernde antigene Stimulation durch Faktor-Präparate das Immunsystem des Patienten abgestumpft und damit für die Infektion empfänglich gemacht hat. Die Tatsache, daß opportunistische Infektionen in Patienten mit Hämophilie auftreten, läßt weiter vermuten, daß dieses Syndrom durch Blut und Blutprodukte übertragen wird. Deshalb sollte größte Vorsicht im Umgang mit diesen Produkten walten.

(60) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 287—290. M.-C. Poon, A. Landay, E.F. Prasthofer, S. Stagno. **AIDS mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie und Mykobakterium avium/intrazellulare Infektion in einem zuvor gesunden Patienten mit klassischer Hämophilie.**
Ein zuvor gesunder Patient mit klassischer Hämophilie in einem Heiminfusionsprogramm mit Faktor VIII-Konzentraten entwickelte ein AIDS-Syndrom. Dieses manifestierte sich durch dramatischen Gewichtsverlust (47 kg über 12 Monate), vorübergehender Thrombozytopenie (Verringerung der gerinnungsfördernden Blutplättchen), opportunistischen Infektionen mit Varicella-Zoster (Viren der Herpesgruppe, die Windpocken und Gürtelrose verursachen), Pneumocystis-carinii und Mykobakterium avium/intrazellulare (tuberkulose-ähnliches Bakterium, das von Geflügel übertragen wird und nur in stark immunsupprimierten Patienten Lungenentzündungen und Allgemeininfektionen verursacht). Der Patient war nicht homosexuell oder drogenabhängig. Immunologische Untersuchungen ergaben eine längerdauernde Verminderung der weißen Blutkörperchen mit einer Umkehrung des Quotienten der T-Helfer-/-Suppressorzellen, eine Verminderung der natürlichen Killerzellfunktion und der Zellteilungsantwort von weißen Blutzellen gegenüber Wachstumsfaktoren und viralen Proteinen (Ausdruck einer reduzierten Immunkompetenz). Angestiegene Titer von Antikörpern gegen Zytomegalie-Viren deuteten auf eine Reaktivierung einer Zytomegalie-Virus-Infektion hin.

(61) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 290—293. J.L. Elliott, W.L. Hoppes, M.S. Platt, et al. **AIDS und Mykobakterium avium/intrazellulare**

Bakteriämie (Vermehrung der Bakterien im Blut) in einem Hämophilie-Patienten.
Der 27jährige Patient war nicht homosexuell und nahm keine Drogen, versorgte sich jedoch selbst seit sieben Jahren mit Faktor VIII-Hochkonzentraten. Er entwickelte 1981 Symptome, die beweisend für AIDS waren, wie Pneumocystis-carinii-Pneumonie und orale Candida-Infektion. Es folgte eine disseminierte Mykobakterium avium/intrazellulare-Infektion nach. Es muß angenommen werden, daß dieses Syndrom möglicherweise mit einem übertragbaren Agens assoziiert ist, das durch Blutprodukte wie Faktor VIII-Konzentrate übertragen werden kann.

(62) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 294—296. J. C. Goldsmith, P. L. Moseley, M. Monick, M. Brady, G. W. Hunninghake. **Abnormalitäten in Lymphozyten-Subpopulationen in offensichtlich gesunden Hämophilie-Patienten.**
In neun von zwölf untersuchten Hämophilie-Patienten ohne sonstige Risiken außer Hämophilie wurden Abnormalitäten im Verhältnis der T4- zu den T8-Zellen gefunden. Diese Veränderungen waren ähnlich denen, die zuvor in Homosexuellen mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie beschrieben worden waren. Die Veränderungen der Ratio der T-Helfer zu Suppressorzellen schien mit der kontinuierlichen Exposition mit kommerziellen Blutgerinnungsfaktorkonzentraten zusammenzuhängen. Die drei Patienten mit normalen Lymphozytensubpopulationen hatten zuvor keine kommerziellen Gerinnungsfaktoren genutzt, sondern waren Plasma, Kryopräzipitat oder Vollblut ausgesetzt. Die Autoren glauben, daß diese Veränderungen der T-Zellen von ungewisser Signifikanz sind, um bei diesen Patienten eine Änderung in der theurapeutischen Praxis zu fordern.

(63) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 297—303. G. P. Wormser, L. B. Krupp, J. P. Hanrahan, et al. **AIDS in männlichen Gefangenen.**
Zwischen September 1981 und Juni 1982 wurden das erworbene Immundefizienz-Syndrom und Pneumocystis-carinii-Pneumonien in sieben zuvor gesunden Männern diagnostiziert, die für fünf bis 38 Monate in Strafvollzugsanstalten des Staates New York untergebracht waren. Alle sieben Patienten waren immunologisch reaktionslos, sechs hatten verminderte Lymphozytenzahlen und alle entwickelten orale Candidiasis. In vitro-Untersuchungen zeigten tiefgreifende Defekte in der zellulären Immunfunktion mit einer Inversion der T-Helfer-/T-Suppressorzellraten in vier der fünf Patienten. Eine immunsuppressive Grundkrankheit konnte bei keinem Patienten gefunden werden, auch nicht bei Untersuchungen nach dem Tod von drei Patienten. Keiner der Patienten war homosexuell oder hatte vor der Gefangensetzung intravenös Drogen benutzt. Die Tatsache, daß in Gefängnissen in der Regel jüngere Menschen untergebracht sind und nach einer Studie 30 % der Gefangenen homosexuellen Aktivitäten nachgehen und bis zu 41 % Drogen injizieren, läßt die Autoren befürchten, daß **Gefangene einem hohen AIDS-Risiko ausgesetzt sind.** Mehrere sichere Hinweise lassen vermuten, **daß AIDS Ende 1979 Anfang 1980 begann.** Erste Durchsicht der Daten von Tumorregistern zeigte einen deutlichen **Anstieg der Inzidenz von Kaposi Sarkomen unter jungen Patienten, beginnend im Jahre 1979.** Die Durchsicht der Pentamedinanforderungen an die CDC, der einzigen möglichen Quelle für dieses Medikament in den USA, zeigt, daß **vor 1979 bei Patienten mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie fast ausnahmslos eine immunsuppressive Grunderkrankung oder immunsuppressive Therapie zugrunde lag. Die eigenen Befunde bestätigen diese Beobachtungen.** In den nachträglich durchsuchten Aufzeichnungen über Gefangene, die **zwischen 1977 und 1981** an keinem gewaltsamen Tod gestorben waren, fanden sich **in keinem einzigen Fall Hinweise auf eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie.** Auch bei nachträglichen Untersuchungen von asserviertem Lungenmaterial von drei Patienten, die an einem unerklärlichen Tod der Atmungsorgane gestorben waren, konnte kein Beleg für eine Pneumocystis-carinii-Infektion gefunden werden. Bis zu diesem Zeitpunkt ist die Ursache des Syndroms unbekannt, obwohl mehrere Faktoren wie auch insbesondere Zytomegalie-Virusinfektionen in Erwägung gezogen werden. **Die epidemiologische Ähnlichkeit des AIDS und der Hepatitis B ist so deutlich, daß die Möglichkeit eines infektiösen oder chemischen Agens, das durch Blut und Blutprodukte übertragen wird, in Erwägung gezogen werden muß.**

(64) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 401—403. J. W. Curran, B. L. Evatt, D. N. Lawrence. (Editorial). **AIDS: die Vergangenheit als Prolog.**
Im Juni 1981 wurden den CDC fünf Fälle von jungen homosexuellen Männern mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie gemeldet. Seither wurden über 1000 definitive Fälle mit lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen mit oder ohne Kaposi Sarkom aus 33 amerikanischen Staaten und 13 fremden Ländern berichtet. Die Feststellung, daß ein ähnliches Muster der immunologischen Dysfunktion jeder dieser Erkrankungen zugrunde lag, resultierte in ihrer Bezeichnung als erworbenes Immundefizienzsyndrom. Von dem, wie sich das Syndrom darstellte, implizierten mehrere Faktoren, **daß ein übertragbares Agens die Ursache für die schweren immunologischen Veränderungen ist. Diese tödliche Erkrankung erschien plötzlich und war auffällig in bezug auf ihre geographische Verbreitung.** Sorgfältige **retrospektive Studien konnten keine Fälle vor 1979 diagnostizieren.** Auch jetzt **werden 70 % der amerikanischen Fälle aus New York und Kalifornien berichtet. Ärzte nehmen eine infektiöse Ursache deshalb an, weil bei vielen Patienten lange Prodromalstadien beschrieben wurden, die generalisierte Lymphadenopathie, wiederholte Fieberschübe und Gewichtsverlust beinhalteten.** Das Vorherrschen von homosexuellen Männern und intravenös Drogenabhängigen unter den ersten Patienten erinnerte an die Verteilung der Hepatitis B. **In Übereinstimmung mit dem Hepatitis B-Modell sind epidemiologische Studien, die nahelegen, daß ein ursächliches Agens unter sexuell aktiven homosexuellen Männern übertragen werden könnte.** Sechs Artikel in dieser Ausgabe der Zeitschrift unterstützen zusätzlich die Hypothese eines übertragbaren Agens und erweitern unsere Erkenntnisse über die klinischen und epidemiologischen Aspekte des Syndroms. Die Berichte von Hämophilie A-Patienten mit AIDS zeichnen bis ins Detail eine komplexe Erkrankung nach, die in ihren klinischen

Manifestationen und Laborparametern identisch ist mit der, die aus anderen Gruppen berichtet wird. Seit den ersten Berichten von diesem Syndrom in drei Patienten mit Hämophilie wurden mehrere neue Fälle unter den 12 000 bis 15 000 Hämophilie-Patienten in den USA berichtet. Obwohl Hämophilie-Patienten häufig sowohl Blut als auch Blutprodukte erhalten, richtet sich die Aufmerksamkeit auf Gerinnungsfaktorkonzentrate als die wahrscheinliche Ursache der Übertragung. **Jede Charge enthält Material von 2 500 bis 22 500 Einzelspenden mit ungefähr 500 000 Einheiten Gerinnungsfaktor.** Bei einem durchschnittlichen Verbrauch von 30 000 bis 50 000 Einheiten pro Jahr bei Patienten mit schwerer Hämophilie ist **jeder dieser Patienten potentiell bis zu zehntausenden Spendern pro Jahr ausgesetzt. Ein einzelner Spender kann potentiell ungefähr 100 Personen kontaminieren.** Die Autoren fragen nach den Implikationen, wenn die Hypothese eines übertragbaren Erregers korrekt ist. Zuerst sollte erwartet werden, daß weitere Fälle auftreten, aber der Anstieg der Neuerkrankungsrate sollte nur graduell erfolgen, wenn die Inkubationsperiode tatsächlich so lang ist, wie es zum damaligen Zeitpunkt erscheint. Wie in den zwei vorhergegangenen Jahren beobachtet, wird das Syndrom wahrscheinlich in neuen Risikogruppen erscheinen. Die höchste Zunahme von neuen Fällen wird es wahrscheinlich unter den sexuell aktiven homosexuellen Männern geben, weil die Risikofaktoren in dieser Gruppe am größten sind und die Erkrankung schon am weitesten ausgebreitet ist. Das Ausmaß der geographischen Ausbreitung wird von der Mobilität und dem sexuellen Verhalten der betroffenen Personen abhängen und von der Verteilung von Blut und Blutprodukten. Bei Patienten, die Blutprodukte erhalten, werden diejenigen mit Hämophilie weiterhin die mit dem höchsten Risiko sein. Wie auch immer, ein Fall eines durch Blutplättchen-Transfusion infizierten Kindes wurde bereits berichtet und weitere müssen erwartet werden. Sogar bei fehlender Gewißheit über die Ursache von AIDS gibt es Möglichkeiten der Vorbeugung. Sexueller Kontakt mit bekannten oder verdächtigen Patienten sollte vermieden werden. Sexuell aktive homosexuelle Männer sollten das Risiko der Übertragung auf andere Personen in dieser Gruppe durch Reduzierung der Zahl der Sexualkontakte minimieren. Die Prävention des Syndroms in Empfängern von Blut und Blutprodukten könnte einen restriktiven Gebrauch von Blut von Hochrisikospendern **verlangen sowie verbesserte Herstellungs- und Aufarbeitungsmethoden** für diese Produkte.

(65) 1983-03, Annals of Internal Medicine, 98/3; 403—404. G. C. White, H. R. Lesesne, University of North Carolina (Editorial). **Hämophilie, Hepatitis und AIDS.**
Präparationen von Blutbestandteilen für die Transfusion enthalten verschiedene infektiöse Agenzien, die auf den Empfänger übertragen werden können. **Zytomegalie-Virus, Hepatitis B-Virus und Hepatitis Nicht A/Nicht B-Viren gehören zu den vielen Erregern, die in diesen Fraktionen enthalten sein können.** Das Risiko einer Infektion mit diesen Erregern ist in Hämophilie-Patienten, die Faktorkonzentrate von vielen Spendern bei häufigen Gelegenheiten erhalten, erhöht. Ungefähr **85 % der Patienten mit schwerer Hämophilie, die häufig Transfusionen mit Faktor VIII- oder IX-Konzentraten erhalten, haben serologische Hinweise auf eine vorausgegangene Exposition mit Hepatitis B-Virus Antigen (HBs Ag) und bis zu 10 % werden HBs Ag-Träger. Die jährliche Neuerkrankungsrate an Fehlfunktionen der Leber ist hoch, und Leberbiopsien von diesen Patienten zeigen ein Spektrum von Lebererkrankungen, das von milder fokaler Entzündung bis chronisch aktiver Hepatitis, Zirrhose und Lebertumoren reicht.** Berichte der CDC über AIDS in sieben Patienten mit Hämophilie A werfen die Möglichkeiten weiterer Komplikationen auf, die mit Bluttransfusionen in Beziehung stehen. Drei dieser Fälle sind in dieser Zeitschriftenausgabe beschrieben (59, 60, 61), und die Charakteristika der betroffenen Hämophilie-Patienten sind ähnlich denen, die in Homosexuellen berichtet worden sind. Sie schließen Pneumocystis-carinii-Pneumonien und andere opportunistische Infektionen, lymphozytäre Abnormalitäten mit einer absoluten Reduktion der Lymphozyten und abnormalen T-Zellsubpopulationen ein, sowie in einigen Patienten ein Lymphadenopathie-Fiebersyndrom, das der Entwicklung von schweren opportunistischen Infektionen vorausgeht. Obwohl die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) des AIDS in der hämophilen Population niedrig ist, berichten Goldsmith et al. in dieser Ausgabe (62) von einer Reihe von Patienten mit Hämophilie und T-Zellabnormalitäten aber ohne Hinweis auf opportunistische Infektionen. Dies läßt vermuten, daß man **nur die Spitze des Eisbergs sieht.** Obwohl diese Befunde von großer Bedeutung sind, sollte man beachten, daß die Beziehung zwischen T-Zellabnormalitäten und AIDS unsicher ist. Mit den eingesetzten Methoden können nur phänotypische Zelloberflächenmarker untersucht werden, die noch keine funktionellen Abnormalitäten vorhersagen können. Diese Veränderungen müssen nicht notwendigerweise einen Immundefizienzstatus anzeigen. Weiterhin wurden abnormale Lymphozytensubpopulationen wie diese auch in Patienten mit einer Anzahl anderer Erkrankungen beschrieben, wie Zytomegalie- und Hepatitis B-Virus-Infektionen. Longitudinalstudien (über Jahre andauernde Verlaufsstudien) mit Hämophilie-Patienten mit abnormalen T-Zellverhältnissen sind notwendig, um die Beziehung zwischen diesen Veränderungen und der Tendenz, AIDS zu entwickeln, herauszufinden. Die Autoren diskutieren, ob die permanente Infektion mit Hepatitis B-Viren unter diesen Patienten eine Prädisposition für die Entwicklung von AIDS darstellen könnte. Sie zeigen weiterhin **das Dilemma des Arztes auf, der, wenn er einen Hämophilie-Patienten behandelt, weiß, daß er AIDS übertragen kann.** Behandelt er ihn nicht, kann dies zu unkontrollierten Blutungen führen. Bevor dieses Dilemma gelöst werden kann, müssen eine Menge wichtiger Fragen beantwortet werden. So ist unklar, ob alle Faktorkonzentrate das Risiko der Übertragung eines hypothetischen AIDS-Agens beinhalten, zumal Studien am eigenen Zentrum und auch von anderen gezeigt hätten, daß PPSB-Konzentrate in den Patienten keine Veränderungen unter den Lymphozyten verursacht hätten. Wenn diese Beobachtungen bestätigt würden, könnten sie wertvolle Hinweise liefern, wie man das Ma-

terial von dem hypothetischen AIDS-Agens freibringen könnte. Die Autoren fragen, ob dies auch mit Faktor VIII-Präparationen möglich sei. **Ungeklärt ist auch die Frage, ob eine Hitzeinaktivierung, wie dies für Hepatitis B beschrieben wurde, auch das AIDS-Agens inaktivieren kann.** An Untersuchungen von Kindern mit Hämophilie wurde bemerkt, daß **das Risiko mit akkumulierter Exposition steigt.** Es stellt sich die Frage nach der Anzahl von Gaben, die benötigt werden, um T-Zellveränderungen oder das Syndrom zu produzieren. Bis diese Fragen beantwortet werden können und das ursächliche Agens oder prädisponierende Faktoren identifiziert sind, können definitive Empfehlungen nicht gegeben werden. Der eigene Ansatz, das Problem zu lösen, bestand bei den Autoren darin, **wählbare Maßnahmen (Operationen) nicht durchzuführen, die Dosis zu reduzieren und bei wenigen Patienten von Hochkonzentraten auf Kryopräzipitate umzusteigen.** Diese Maßnahmen seien allerdings nur ein Notbehelf gegenüber etwas, das in dieser und anderen Patientengruppen eine sehr große Gefahr für die Gesundheit darstellen kann.

(66) 1983-03, MMWR, 32/08; 101—103. **Bericht über behördliche Empfehlungen zur Prävention von AIDS.**
Seit Juni 1981 wurden den CDC mehr als 1200 AIDS-Fälle berichtet. Diese Fälle beinhalteten Personen mit Kaposi Sarkom, die jünger als 60 Jahre sind, und/oder Personen mit lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen, ohne daß eine zugrundeliegende Ursache der Immundefizienz bekannt wäre. Über 450 Personen sind an AIDS gestorben, und die Sterberate übersteigt 60 % für alle Fälle, die bereits 1 Jahr zuvor diagnostiziert worden waren. **Während 1981 durchschnittlich 1 Fall pro Tag gemeldet wurde, stieg diese Zahl auf 3 bis 4 Fälle Ende 1982/Anfang 1983. Elf Patienten mit Hämophilie haben Erkrankungen, die der AIDS-Definition entsprechen. Die bekannten Daten lassen darauf schließen, daß die Immunfehl(dys)regulation bei AIDS durch einen übertragbaren Krankheitserreger verursacht wird. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, daß AIDS unter homosexuellen Männern, die miteinander Kontakt hatten, wahrscheinlich sexuell übertragen wurde, und daß AIDS durch heterosexuellen Kontakt von Männern aus Hochrisikogruppen auf ihre weiblichen Sexualpartner übertragen wurde. Jüngste Berichte von unerklärlichen zellulären Immundefizienzen und opportunistischen Infektionen in Kindern von Müttern aus Hochrisikogruppen erzeugten Bedenken über eine Übertragung von AIDS auf das ungeborene (in utero) Kind oder während der Geburt (perinatal). Die Verbreitung von AIDS gleicht der von Hepatitis B-Virus-Infektionen, die sexuell und über die Blutbahn (parenteral) übertragen werden. Blut oder Blutprodukte erscheinen verantwortlich für AIDS unter Hämophilie-Patienten, und die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung durch Blut wird gestützt durch das Auftreten von AIDS bei intravenös Drogenabhängigen (gemeinsames Benutzen derselben kontaminierten Nadel).** Ein Kind entwickelte eine schwere Immundefizienz mit opportunistischen Infektionen, Monate nachdem es eine Transfusion mit Blutplättchen von einem Mann erhalten hatte, der später AIDS entwickelte (s. 43). Die Möglichkeit, **durch Blutkomponenten oder Blut, AIDS zu erwerben, wird weiterhin nahegelegt durch mehrere Fälle von Patienten mit AIDS ohne sonstige Risiken, die im Zeitraum von 3 Jahren vor der Diagnose Blut oder Blutprodukte erhalten hatten.** Bei Labor- und Krankenhauspersonal traten bis zu dem Zeitpunkt keine Übertragungen von AIDS auf. Außer durch Intimkontakt und Blutprodukte wurde keine Übertragung von Person zu Person identifiziert. Die Tatsache, daß generalisierte Lymphknotenschwellungen und veränderte Immunfunktionen in Reagenzglastests bei einer großen Zahl homosexueller Männer und bei Hämophilie-Patienten gefunden wurden, deutet darauf hin, daß die Zahl der Personen, die potentiell AIDS übertragen können, größer sein kann als die bekannte Zahl der AIDS-Fälle. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, daß eine **Latenzperiode von mehreren Monaten bis zu zwei Jahren** zwischen der Exposition (Zeitpunkt der Infektion) und erkennbarer klinischer Erkrankung liegen kann. **Dies impliziert, daß die Übertragungsfähigkeit der erkennbaren Erkrankung vorausgehen kann. Deshalb ist bei der Untersuchung besonders auf generalisierte Lymphknotenschwellung, unerklärbaren Gewichtsverlust und Schleimhautausschlag zu achten.** Patienten mit erhöhtem AIDS-Risiko sind Sexualpartner von AIDS-Patienten, sexuell aktive homo- oder bisexuelle Männer mit vielen Partnern, haitianische Einwanderer in die Vereinigten Staaten, intravenös Drogenabhängige, Patienten mit Hämophilie und Sexualpartner von Individuen mit erhöhtem AIDS-Risiko. Die National Gay Task Force (von Schwulenorganisationen eingesetzte Sonderkommission), die National Hemophilia Foundation (Bluterorganisation), das American Red Cross, die American Association of Bloodbanks, der Council of Community Blood Centers, die American Association of Physicians for Human Rights und andere stimmen darin überein, daß Schritte unternommen werden müssen, um das potentielle Risiko der Übertragung von AIDS durch Blutprodukte zu reduzieren. Sie unterscheiden sich jedoch in den vorgeschlagenen Methoden, wie dieses Ziel zu erreichen ist. Öffentliche Gesundheitsbehörden, kommunale Organisationen und Medizinerorganisationen übernehmen die Aufgabe, so schnell wie möglich Informationen über AIDS und empfohlene Schutzmaßnahmen zu verbreiten. Die staatlichen Gesundheitsdienste empfehlen die folgenden Maßnahmen, obwohl die Ursache von AIDS noch unbekannt ist: 1. Vermeidung von sexuellem Kontakt mit Personen mit bekanntem oder vermutetem AIDS. Mitgliedern von Hochrisikogruppen sollte bewußt sein, daß häufig wechselnde Sexualpartner die Wahrscheinlichkeit, AIDS zu entwickeln, erhöht. 2. **Als vorübergehende Maßnahme sollen Gruppen mit erhöhtem AIDS-Risiko sich von Plasma- oder Blutspenden zurückhalten. Plasma- und/oder Blutsammelstellen sollen potentielle Spender von dieser Empfehlung informieren. Die amerikanische Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) bereitet für Produzenten von Plasmaprodukten und für Blutsammeleinrichtungen Empfehlungen vor.** Dies ist eine Interimsmaßnahme, um Empfänger von Blutprodukten zu schützen, bis spezifische Laborteste verfügbar

sind. 3. Studien sollen durchgeführt werden, um effektive Maßnahmen zur Identifizierung und zum Ausschluß von Blut und Plasma zu ergreifen, das eine hohe Wahrscheinlichkeit der AIDS-Übertragung in sich birgt. Die Maßnahmen sollen spezifische Laborteste sowie sorgfältige Erhebung der Krankengeschichten (Anamnesen) und klinische Untersuchungen einschließen. 4. **Ärzte sollen sich eng an die medizinische Indikation für Transfusionen halten und zur Eigenblutspende soll ermutigt werden.** 5. **Die Arbeiten in Richtung der Entwicklung von sicheren Blutprodukten für Hämophilie-Patienten sollen weitergeführt werden.** Die Interimsempfehlungen verlangen, daß Hochrisikopersonen sich von Blut- oder Plasmaspenden zurückhalten, was besonders wichtig ist für diejenigen Spender, deren Plasma im Plasmapheresezentrum gesammelt wird oder bei anderen Quellen gepoolt wird, um Produkte herzustellen, die nicht inaktiviert sind und Infektionen wie die Hepatitis B-Virusinfektion übertragen können. **Die klare Intention dieser Empfehlung ist die Elimination von Plasma und Blut, das potentiell das vermutete AIDS-Agens enthalten kann.**

(67) 1983-03, MMWR, 32/10; 134—136. **Sicherheit von Hepatitis B-Virusimpfstoff.**
Da Hepatitis B-Impfstoff aus menschlichem Plasma hergestellt wird und ein großer Teil dieses Plasmas von homosexuellen Männern aus Städten mit AIDS-Fällen stammt, wurde gefragt, ob dadurch AIDS übertragen werden kann. Impfstoff aus diesen Quellen wurde seit 1980 in verschiedenen Studien eingesetzt und wurde seit 1982 kommerziell gehandelt. Bis März 1983 wurde kein AIDS-Fall bei einem Impfling außerhalb der Risikogruppen berichtet, obwohl über 200 000 Personen, hauptsächlich Angestellte der Gesundheitsdienste, geimpft wurden. Bei der Herstellung des HBV-Impfstoffes gibt es mehrere Prozesse, die repräsentative Viren aller bekannten Arten inaktivieren. Deshalb gibt es keine mikrobiologischen und empirischen Daten, die die Annahme stützen, daß die Hepatitis B-Vakzine (Impfstoff) ein AIDS-Risiko beinhaltet.

(68) 1983-04, Bundesgesundheitsblatt, 26/4; 93—100. J. L'age-Stehr, Wissenschaftliche Direktorin Robert-Koch-Institut, Bundesgesundheitsamt, Berlin. **Erworbene Immundefekte — eine neue Infektionskrankheit: AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).** Nach einem Vortrag vor der Berliner Mikrobiologischen Gesellschaft am 18. 01. 1983.
Die Autorin faßt in ihrem Vortrag den zu diesem Zeitpunkt aktuellen Kenntnisstand über AIDS zusammen und bezieht sich dabei insbesondere auf die Publikationen der Centers for Disease Control. Sie stellt den Verdienst des Teams von aufmerksamen und gut ausgebildeten Epidemiologen an den CDC heraus. In einer Chronologie vollzieht sie die Entwicklung des Erkennungsprozesses der zurückliegenden 18 Monate nach. Die ersten Beschreibungen des neuartigen Krankheitsbildes erhielten die CDC im Mai 1981 aus drei verschiedenen Kliniken in Los Angeles, die Ärzte berichten über eine ungewöhnliche Erkrankung von fünf jungen Männern an einer atypischen Pneumocystis-carinii-Pneumonie aus voller Gesundheit heraus. Pneumocystis-carinii ist üblicherweise ein opportunistischer Erreger, der obiquitär (überall) vorkommt und bei Gesunden nie Pneumonien auslöst. Es müssen immer schwere immunologische Grundleiden vorhanden sein, auf deren Basis sich eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie entwickelt. Die fünf Patienten hatten zudem Schleimhautinfekte mit Candida albicans, und in verschiedenen Geweben wurden Zytomegalie-Viren nachgewiesen. Einen Monat später erreichte die CDC ein weiterer Bericht aus New York-City über das Auftreten einer ungewöhnlichen Tumorerkrankung bei 26 vergleichsweise jungen Männern im Alter von 26 bis 51 Jahren. Es handelte sich in allen Fällen um ein Kaposi Sarkom, ein Tumor, der in Europa und USA extrem selten ist und fast nur bei älteren Männern über 60 Jahren auftritt. Das Auftreten des Tumors war insofern ungewöhnlich, als er im Vergleich zu den bisher bekannten Formen nicht auf die Haut der Extremitäten begrenzt war, sondern über den ganzen Körper streute und auch innere Organe nicht verschonte. Der Verlauf war rasch progredient, was ebenfalls unterschiedlich zu den klassischen Formen war, die sich nur sehr langsam vergrößerten und ausbreiteten. Zusätzlich zu dieser aggressiven Form des Kaposi Sarkoms wiesen einige der Patienten aus New York schwere Infekte mit opportunistischen Keimen auf, worunter neben Pneumonien durch Pneumocystis-carinii auch Toxoplasma-Infektionen des zentralen Nervensystems und Kryptokokkus neoformans-Infektionen, Herpes-Läsionen und Candida albicans-Infektionen der Schleimhaut vorkamen. Von einigen Patienten wurden auch Zytomegalie-Viren aus verschiedenen Körpergeweben isoliert. Viele der Patienten waren bereits verstorben. **Die beiden Berichte waren so alarmierend, daß bereits eine Woche später ein spezielles Team von Epidemiologen, Virologen, Immunologen, Parasitologen und Toxikologen an den CDC gebildet wurde, das sich Task Force on Kaposi Sarkoma and Pneumocystis-carinii-Pneumonia nannte.** Bis zum August des gleichen Jahres war die Zahl der gemeldeten Fälle an beiden Erkrankungen auf 108 angestiegen. Bis zum ersten Bericht der Sondergruppe Ende November 1981 waren bereits 159 Fälle bekannt und zum Zeitpunkt der endgültigen Veröffentlichung im Januar 1982 bereits 218. 92 % der Patienten waren homo- oder bisexuell. Eine einzige drogenabhängige Frau war darunter. Die Vermutung, daß bei den Erkrankungsformen (opportunistische Infektionen und disseminierte Kaposi Sarkome) eine Abwehrschwäche des zellulären Immunsystems zugrunde liegt, wurde durch zahlreiche Untersuchungsbefunde bestätigt. Das B-Zell-System, Träger der humoralen (Antikörper-vermittelten) Immunität war weitgehend unbeeinflußt, was sich an normalen Immunglobulinspiegeln (Antikörperspiegel) im Serum nachweisen ließ. Bei fast allen Patienten wurden jedoch eine Lymphopenie (Reduzierung der weißen Blutzellen) und eine Anergie (Reaktionslosigkeit) gegen intrakutan verabreichte Antigene (T-Zell-vermittelte Reaktion vom späten Typ) und eine verminderte Proliferation auf Lymphozyten-Wachstumsfaktoren festgestellt. Am meisten verändert waren die T-Helfer/Induktorzellen, die eine starke Reduktion im Verlauf der Erkrankung erfuhren, was, verbunden mit einer relativen Vermehrung der T-Suppressorzellen, zu einem erniedrigten T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten führte. Normal liegt

dieser Quotient über 1,4, bei allen Erkrankten lag er unter 0,9, und in schweren Fällen nähert er sich dem Wert 0,01; d. h. T-Helferzellen sind hier kaum mehr nachweisbar. Bei der Suche nach den Ursachen für dieses etwa ab 1979 neu aufgetretene Krankheitsbild fiel die hohe Promiskuität in der Gruppe der Erkrankten auf. **Während eine befragte Kontrollgruppe von Homosexuellen seit Beginn ihrer sexuell aktiven Zeit durchschnittlich 520 verschiedene Sexualpartner hatte, lag die Zahl bei der Gruppe der Erkrankten bei 1160, wobei bis zu 90 Partner pro Monat von einigen angegeben wurden.** Die Kontakte erfolgten hauptsächlich in szenetypischen Badehäusern und Saunen in den großen Städten. Als weiterer Risikofaktor wurde Drogenkonsum festgestellt, insbesondere mit sogenannten Freizeitdrogen. Dies waren Inhalationsdrogen wie Amyl- und Butyl-Nitrate, auch Poppers genannt, die wegen ihrer gefäßerweiternden und muskelrelaxierenden (erschlaffenden) Wirkung bei bestimmten Sexualpraktiken und zur Orgasmusintensivierung inhaliert wurden. Unklar ist, warum Amyl-Nitrat, das bei Herzkranzgefäßerkrankungen bis in die 60er Jahre häufig verordnet wurde, bei Herzpatienten keine ähnlichen Erkrankungen hervorgerufen hat. Unabhängig davon wurde mit reinem Amyl-Nitrat die Schädigung des Immunsystems bei einigen experimentellen Tierversuchen festgestellt. Diese beiden Risikofaktoren lagen jedoch nicht bei allen Erkrankungsfällen vor und deshalb wurde ihnen zum Teil auch nur eine krankheitsbegünstigende Rolle zugesprochen. Die beiden Risikofaktoren boten jedoch auch eine Erklärungsmöglichkeit für die Entstehung des Immundefektes dadurch, daß **eine mögliche Überbeanspruchung des Immunsystems durch gehäufte Infekte vor allem durch Erreger von sexuell übertragbaren Krankheiten und durch Darm-Krankheitserreger hätten hervorgerufen werden können. Viele der untersuchten Patienten hatten eine Krankengeschichte mit viralen, bakteriellen und einzelligen Erregern. Insbesondere Zytomegalie-Viren sind bei Homosexuellen weit verbreitet und werden auch mit der Samenflüssigkeit übertragen.** Diese Viren verursachen, ähnlich wie Epstein-Barr-Viren, häufig eine mononukleoseartige (Vermehrung der Monozyten mit Lymphknotenschwellung im Gefolge einer Infektion mit Zytomegalie-Viren oder Epstein-Barr-Viren) Erkrankung mit Lymphknotenschwellungen, Fieber, Vermehrung der Lymphozyten, Verringerung der T-Helfer-Zellen und Vermehrung der T-Suppressor-Zellen und einem veränderten T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten. **Der Quotient kann in der akuten Erkrankungsphase bis auf 0,2 abfallen, er erholt sich aber in der Regel nach Ablauf der Erkrankung.** Weiterhin wurden Zytomegalie-Viren und Zytomegalie-Virus-Antigene sowie Nukleinsäure in Kaposi Sarkom-Geweben gefunden. Auch wurden chronische Autoimmunreaktionen und immunsuppressive Substanzen, wie sie angeblich in Samenflüssigkeit nachgewiesen wurden, als Ursache betrachtet. Selbst eine genetische Prädisposition konnte festgestellt werden, **da 60 % der Kaposi Sarkom-Patienten ein bestimmtes Gewebsverträglichkeits-Antigen (HLA-DLA-DR 5) exprimieren.** Immer häufiger erschienen jedoch im Jahre 1982 Fälle, die einem Vorstadium von AIDS entsprechen konnten. Zuerst wurde dies bei jungen homosexuellen Männern beobachtet, die persistierende generalisierte Lymphknotenschwellungen hatten, lange Phasen der Müdigkeit, Fieber, Nachtschweiß und starke Gewichtsverluste aufwiesen. Leber- und Milzschwellung wurden bei 26 % der beobachtenden Patienten gesehen. Bei Verlaufskontrollen wurden in einigen Fällen eine starke Verminderung der Lymphozyten in den Lymphknoten festgestellt. Auch eine kutane Anergie fiel auf, und der T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotient lag bei vielen dieser Lymphadenopatie-Patienten unter 0,9. Einer der Patienten entwickelte nach neun Monaten der Beobachtung ein Kaposi Sarkom. **Eine 24jährige Frau wurde beschrieben, die 3 1/2 Jahre bevor sie an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie starb,** ebenfalls solche Lymphknotenveränderungen hatte. Insgesamt waren bei 44 % aller beschriebenen Kaposi Sarkom-Patienten und 23 % der Patienten mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie ähnliche unspezifische Symptome beobachtet worden. Mitte Juni 1982 wurden bei jungen Homosexuellen zwischen 24 und 35 Jahren **diffuse undifferenzierte Non-Hodgkin-Lymphome beobachtet, die in diesem Lebensalter sehr selten sind. Auch wurden Anal- und Rektum-(Enddarm)Karzinome beschrieben und Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle.** Im Juni 1982 hat sich die Gesamtzahl der Fälle auf 355 erhöht, davon waren nur noch 75 % homosexuell oder bisexuell, und der Anteil der weiblichen Patienten hatte sich auf 4 % erhöht. **Am 18. Juni 1982 erschien eine epidemiologisch wichtige Untersuchung bei einer Gruppe von Patienten in Los Angeles und Orange County in Kalifornien, die erstmalig einen deutlichen Hinweis auf eine mögliche infektiöse Genese der Immundefekterkrankung gab.** Bei einer Gruppe von 13 AIDS-Patienten konnten in deren Vergangenheit direkte Kontakte mit anderen AIDS-Patienten oder zu Personen ausgemacht werden, die später AIDS-Symptome entwickelten. Die anderen Patienten gaben viele anonyme Kontakte in Badehäusern an, die ebenfalls von einer Anzahl Patienten frequentiert wurden. Im Juni 1982 erschienen Berichte, die zeigten, daß AIDS auch noch andere Bevölkerungsgruppen traf. Dazu gehörten Haitianer, die in die USA eingewandert waren und weder homosexuell noch drogenabhängig waren. **Alarmierend waren zuerst drei und im Dezember 1982 acht gesicherte Fälle von AIDS bei Hämophilie-Patienten, die häufig Faktor VIII-Konzentrate erhalten hatten.** Von diesen waren im Dezember 1982 bereits fünf verstorben. Alle hatten keine weiteren Risikofaktoren und lebten in Städten und Gebieten, **die weit ab der Epi-Zentren New York und Kalifornien lagen.** In keinem Fall konnte eine definitive Charge oder ein definitives Produkt als Verursacher der AIDS-Übertragung ausgemacht werden. Erste Berichte wurden veröffentlicht, in denen von stark verminderten T-Lymphozyten und T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten bei Hämophilie-Patienten ohne Krankheitssymptome berichtet wurde. Dabei waren die immunologischen Veränderungen davon abhängig, ob die Patienten Faktor VIII-Konzentrate erhalten hatten oder nicht. Bei Patienten, die nur Kryopräzipitate erhielten (von wenigen definierten Spendern gewonnen), traten solche Veränderungen nicht auf. Noch alarmierender war der Bericht im Dezember 1982 über den Fall

eines 20 Monate alten Jungen mit schweren zellulären Immundefekten und opportunistischen Infekten. Dieses Kind hatte Blutaustauschtransfusionen und Blutpräparationen von 19 verschiedenen Spendern wegen einer Rhesus-Inkompatibilität (Unverträglichkeit des mütterlichen Blutes mit dem des Kindes) erhalten. Einer der Spender erkrankte an AIDS. Zum Zeitpunkt des Berichtes von Frau L'age-Stehr werden noch zwei weitere mögliche AIDS-Transfusionsfälle untersucht. Im letzten CDC-Bericht im Dezember 1982 wurde eine weitere neue Risikogruppe offenbar. **Es wird von 22 Kindern unter vier Jahren berichtet, die AIDS entwickelt haben und die in der Mehrzahl drogenabhängige oder haitianische Mütter hatten.** Die Immundefekte bei diesen Kindern konnten keinen angeborenen Immundefektsyndromen zugeordnet werden. Eine der drogenabhängigen Mütter starb zehn Monate nach Geburt des Kindes an einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Ein weiterer Säugling, der im Alter von acht Monaten an Pneumocystis-carinii-Pneumonie verstarb, wurde von einer drogenabhängigen Prostituierten geboren, die selbst unspezifische AIDS-Syndrome wie orale Candidiasis und Lymphopenie hatte. Die Frau hat noch zwei weitere Kinder von verschiedenen Vätern geboren, die alle an verschiedenen Orten leben. Auch diese beiden Kinder hatten zelluläre Immundefekte, die nicht für angeborene Defekte typisch sind. Eines davon ist ebenfalls an Pneumocystis-carinii-Pneumonie verstorben. Außer bei den angeführten Kindern, die eine 80 % Todesrate hatten, wurden bei zwölf weiteren Kindern opportunistische Infektionen festgestellt. Dies läßt auf **eine frühzeitige Infektion mit dem AIDS-Erreger in utero (in der Gebärmutter) oder kurz nach Geburt schließen. Der mögliche Übertragungsweg des hypothetischen infektiösen AIDS-Agens ist ähnlich wie der bei der Hepatitis B, d. h. durch enge Haut- und Schleimhautkontakte, durch Blut und Blutprodukte.** Die Personengruppen, die ein hohes Hepatitis B-Risiko haben, haben auch den höchsten Anteil an AIDS-Erkrankungen. Drei mögliche virale Ursachen werden von der Autorin diskutiert: 1. Zytomegalie-Viren, bei denen jedoch ein neuer Stamm hätte auftreten müssen, was jedoch durch die genetische Analyse der viralen Nukleinsäure nicht bestätigt wurde. 2. **Menschliche T-Zell-Leukämieviren (HTLV, wie sie von Gallo entdeckt wurden) und die T-Helferzellen befallen. Hier sprechen aber erste Tests aus der Gallo-Gruppe gegen eine weite Verbreitung unter den AIDS-Patienten. 3. Eine eher exotische Erklärung wäre, daß ein unbekannter Erreger über haitianische Einwanderer, die aus Äquatorialafrika stammen, ein Virus tierischen Ursprungs durch Woodoo-Riten (Vermengung tierischen mit menschlichem Blut in Wunden) eingeschleppt wurde. Von Haiti aus hätte sich dann dieses Virus mit Hilfe von homosexuellen Kontakten in den USA ausbreiten können.** Nach dem damaligen Stand stellt sich nach Ansicht der Autorin AIDS als eine zuvor nie beschriebene Infektionskrankheit dar. **Der Erreger ist wahrscheinlich ein Virus, das ähnliche Übertragungsmechanismen benutzt wie das Hepatitis B-Virus.** Die Übertragung erfolgt durch parenterale Inokulation mit erregerhaltigem Blut oder Blutprodukten sowie über intimen Schleimhautkontakt. Die Zielzellen des Erregers sind vermutlich Zellen des Immunsystems. **Die Infektion bleibt Monate bis Jahre inapparent (unauffällig) mit jedoch zumindest zeitweise bestehender Virämie (Virusvermehrung im Blut).** Nach langem Inkubationsstadium können zunächst unspezifische Symptome entstehen (Lymphadenopathie), die aber erste Anzeichen einer Störung der zellulären Immunität darstellen. Durch zunehmende Schädigung des Immunsystems kommt es dann zu einer Häufung von Erkrankungen und Infektionen mit opportunistischen Erregern sowie zum Auftreten des disseminierten Kaposi Sarkoms. **In diesem Endstadium beträgt die Letalität (Sterblichkeit) bis zu 80 %.** Die Autorin unterscheidet drei Stadien. Stadium 1: Inkubationsphase, Diagnose unmöglich. Stadium 2: Lymphadenopathie mit Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, generalisierter Lymphknotenschwellung. Bei Auftreten dieser Symptome muß bei einer entsprechenden Risikogruppe differentialdiagnostisch an AIDS gedacht werden. Gezielte immunologische Untersuchungen können den Verdacht in Einzelfällen erhärten. Diese Patienten sollten sorgfältig weiter beobachtet werden und auf eine mögliche Ansteckungsfähigkeit hingewiesen werden. Stadium 3 entspricht dem Vorliegen wiederholter opportunistischer Infekte oder Turmoren, was zusammen mit der Anamnese (Krankengeschichte) und den typischen Immundefekten nahezu beweisend für das Vorliegen einer AIDS-Erkrankung ist. Die Zahl der Patienten im Stadium 3 hat sich zum Berichtszeitpunkt in den USA auf über 1 000 erhöht. Die Zahl der Patienten im Stadium 2 ist in den USA unbekannt und wird auf über 10 000 Fälle geschätzt. In den europäischen Ländern sind über 60 Fälle beschrieben, in der Bundesrepublik Deutschland sind dem BGA 11 Fälle des Stadiums 3 und mehr als doppelt so viele Verdachtsfälle im Stadium 2, vor allem aus Großstädten, bekannt geworden. Das BGA hat zu seiner Beratung eine Kommission aus externen Experten (Immunologen, Virologen, Infektiologen und Klinikern) zusammengestellt.

(69) 1983-04-19, Science. R. C. Gallo, P. S. Sarin, E. P. Gelmann, et al. **Isolierung eines humanen T-Zell-Leukämievirus aus AIDS.**
Bericht über mehrere Isolate eines menschlichen C-Typ Retrovirus (Retroviren werden nach elektronenmikroskopischem Aussehen in die Gruppen A — D eingeteilt) aus AIDS-Patienten, die zur Gruppe der menschlichen T-Zell-Leukämieviren (HTLV) gehören. (Redaktionelle Anmerkung zur Einordnung dieses Befundes: HTLV I und II wurden als erste menschliche Retroviren von Gallo isoliert, wobei strittig ist, ob er wirklich der Erstisolierer des HTLV II war. HTLV verursachen Tumoren der T-Zellen und führen zu einer Vermehrung der Zellen in vitro (im Reagenzglas). HI-Viren haben demgegenüber keine transformierende Aktivität auf T-Zellen (T4-, T8-Zellen etc.; vermitteln die zelluläre Abwehr), sondern ihre Zahl verringert sich in dem Maße, wie die T-Zellen in der Kultur das Wachstum beenden und absterben). Die Arbeitsgruppe hat nur in einem geringen Prozentsatz von AIDS-Patienten Antikörper gegen HTLV I gefunden.

(70) 1983-05, MMWR 32/18; 233—234. **Infektionen mit humanem T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) in Patienten mit AIDS: Vorläufige Beobachtungen.**

In mehreren Publikationen wurde über HTLV-Infektionen in Patienten mit AIDS berichtet. Weiterhin wurde ein HTLV verwandtes, aber deutlich unterschiedliches Retrovirus von den Lymphknoten eines Patienten mit Lymphknotenschwellungen (Lymphadenopathiesyndrom) von einer französischen Arbeitsgruppe am Institut Pasteur isoliert, einem Syndrom (Symptomenkomplex), das AIDS vorausgeht. Gegen HTLV als Ursache von AIDS spricht, daß dieses Virus in Endemiegebieten (lokal begrenzte Bereiche) in Japan Erkrankungen bei Menschen verursacht, die AIDS nicht ähnlich sind. Infektionen mit dem Virus resultieren vielmehr, wenn auch sehr selten, in Tumoren. Weiterhin wurden diese Viren oder Teile dieser Viren nur in einem geringen Prozentsatz von AIDS-Patienten nachgewiesen. Als Erklärung wird angenommen, daß entweder die Tests nicht sensitiv genug sind, um bei mehr AIDS-Patienten diese Viren nachzuweisen, oder daß HTLV einfach nur ein weiterer opportunistischer Erreger in diesen multipel infizierten AIDS-Patienten ist.

(71) 1983-05, The Journal of Clinical Investigation, 71; 1500—1504. A. Landay, M. C. Poon, T. Abo, S. Stagno, A. Lurie, M. D. Cooper. Tumorinstitut, Abteilungen für Pädiatrie, Mikrobiologie, Medizin und Pathologie des Veterans Hospital und des Krebs-Zentrums der Universität von Alabama, Birmingham. **Immunologische Studien in asymptomatischen Hämophilie-Patienten: Beziehung zu AIDS.**
Nach dem, was die Autoren berichten, zeigten gesunde Hämophilie-Patienten, die Faktor VIII-Konzentrate erhalten hatten, häufig Reversionen der T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate. Dies war jedoch nicht auf eine Reduktion der T-Helferzellen zurückzuführen, wie dies in Homosexuellen und Hämophilie-Patienten mit AIDS sowie in asymptomatischen Homosexuellen festgestellt wurde. Statt dessen wurde eine deutliche Erhöhung der T-Suppressorzellzahl festgestellt. Es wurde keine Beziehung zwischen der T-Zellabnormalität und der Menge an Faktor VIII-Konzentrat, die benutzt wurde, festgestellt. In gesunden Hämophilie-Patienten wurden normale zirkulierende Zellzahlen auch anderer untersuchter Immunzellen gefunden. Die Immunglobulinspiegel waren ebenfalls normal. In einem Hämophilie-Patienten mit AIDS wurde im Gegensatz dazu eine Lymphopenie mit sehr niedrigen Zahlen an zirkulierenden T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen gefunden in Verbindung mit einer dreifachen Erhöhung von IgA. Eine vorübergehende Veränderung der Lymphozytenfunktion und eine Umkehrung des T-Helfer-/T-Suppressorzell-Verhältnisses wird bekanntermaßen auch durch Viren wie Zytomegalie-Virus, Epstein-Barr-Virus und Hepatitis B-Virus, bekannte Blutkontaminanten, hervorgerufen. Die meisten der untersuchten gesunden Hämophilie-Patienten hatten Zytomegalie-Virus- und Hepatitis B-Virus-Infektionen. Dies traf sowohl für Empfänger von Faktor VIII-Konzentraten wie für Empfänger von Kryopräzipitaten zu. Die Autoren betonen, daß ihre Ergebnisse die Bedeutung der Bestimmung sowohl der absoluten wie der relativen T-Zellzahlen in Patienten mit AIDS-Risiko oder AIDS unterstreichen. Die klinische Signifikanz einer Erhöhung der T-Suppressorzellen, wie in den gesunden Hämophilie-Patienten beobachtet, war unklar.

(72) 1983-05-20, Science, 220; 868—871. F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dauguet, C. Axler-Blin, F. Brun-Vézinet, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, L. Montagnier. **Isolierung eines T-lymphotropen Retrovirus von einem Patienten mit AIDS-Risiko.**
Ein Retrovirus, das zur Familie der menschlichen T-Zell-Leukämieviren (HTLV) gehört, wurde von einem Patienten isoliert, der Symptome hatte, (Lymphadenopathie, opportunistische Infektionen), die häufig dem AIDS vorausgehen. Das Virus ist ein typisches C-Typ RNA-Tumorvirus, das morphologisch mit Hilfe der Elektronenmikroskopie charakterisiert wurde. Die Zugehörigkeit dieses Virus zur Gruppe der Retroviren wurde weiterhin durch den Nachweis des für diese Viren typischen Enzyms, der reversen Transkriptase und seiner Dichte in einem Saccharosegradienten bestätigt. Das Virus wurde von einem Lymphknoten des Patienten kultiviert und konnte in vitro auf T-Lymphozyten von erwachsenen, gesunden Spendern und auf Nabelschnur-Lymphozyten übertragen werden. Parallel zur Verminderung der Proliferation der Zellen in der Kultur verminderte sich auch der Virusgehalt im Kulturmedium. Dies bedeutet, daß die virusproduzierenden Zellen im Vergleich zu nicht infizierten Zellen keinen Wachstumsvorteil haben, wie dies bei den anderen HTL-Viren, HTLV I und II, beobachtet wird. Deshalb scheinen die multiplen Lymphknotenschwellungen bei diesen Patienten eine Wirtsreaktion gegen eine persistierende virale Infektion zu sein und weniger auf eine Wachstumsbeschleunigung und Vermehrung von Virus infizierten Lymphozyten zurückzuführen zu sein. Andere Faktoren, wie die wiederholte Infektion mit dem gleichen Virus oder andere bakterielle und virale Agenzien, könnten in einigen Patienten zu einer Überlastung dieser frühen Verteidigungsmechanismen führen und eine irreversible Verminderung von T-Zellen hervorrufen, die in der zellulären Immunabwehr involviert sind. Auf Grund von Antikörpern und Antiseren, die spezifisch für HTLV I und II sind, konnte gezeigt werden, daß das neue Virusisolat mit diesen zuvor entdeckten Viren nicht übereinstimmt. Versuche, andere Zellen als T-Zellen zu infizieren, verliefen ergebnislos. Obwohl von einem zweiten Fall mit Lymphadenopathie keine Viren kultiviert werden konnten, reagiert das Serum von diesem Patienten mit viralen Proteinen des neuen Isolates. Ebenso reagierten die Lymphozyten des Patienten II, die kein Virus produzierten, mit Antikörpern im Serum des I. Patienten.

(73) 1983-06, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 108/25; 1002—1003. M. Vogt, Zürich. **Erworbener Immundefekt (AIDS).**
AIDS wird als eine 1981 erstmals beobachtete irreversible Störung der T-Zell-Immunität mit begleitenden schweren opportunistischen Infektionen und Tumoren beschrieben. Über 1300 Fälle sind bis zum Berichtszeitpunkt bekannt geworden, davon 933 Homosexuelle, 217 Drogenabhängige, 64 Haitianer. Die Sterblichkeit beträgt über 50 %. Mögliche Frühsymptome des AIDS sind starke Gewichtsverluste in wenigen Monaten, mehrwöchiger Temperaturanstieg,

unproduktiver Husten, Durchfälle und generalisierte indolente (nicht schmerzhafte) Lymphknotenschwellungen. Die meisten Erkrankungen wurden in amerikanischen Großstädten beobachtet, in Mitteleuropa auch sporadisch bei Patienten, die sich zumeist vor Ausbruch der Krankheit in den USA aufgehalten hatten. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist nicht klar, **die auslösende Ursache ist jedoch vermutlich ein auf sexuellem Weg übertragenes infektiöses Agens,** wobei der Autor das Zytomegalie-Virus als mögliche Ursache mit einem Fragezeichen versieht. Die **Inkubationszeit** ist mit neun **bis 22 Monaten** ausgesprochen lang. Das Spektrum der betroffenen Gruppen hat sich bis zum Berichtszeitpunkt von Homosexuellen und Drogenabhängigen auf Einwanderer von Haiti, die nicht zu den ersten beiden Risikogruppen gehören, und **auf Frauen, die mit AIDS-Patienten sexuell Kontakt hatten, ausgedehnt.** Infizierte Blutprodukte rücken ebenfalls als Ursache für die Übertragung von AIDS in den Vordergrund, da es mehrere Mitteilungen der Erkrankung bei Hämophilen gibt ohne sonstige Risikofaktoren. Es wird vermutet, daß die verabreichten Konzentrate von Faktor VIII oder IX das infektiöse Agens enthalten, da diese Produkte aus Pools von mehreren tausend Plasmaspenden hergestellt werden. Auch gibt es **erste Mitteilungen, daß bei klinisch gesunden Hämophilen Zeichen der verminderten zellulären Immunität bestehen. Sie äußern sich in verminderten Helferzellzahlen** und vermehrten T-Suppressorzell-Populationen. **Der erste Übertragungsfall durch eine Transfusion** von Trombozytenkonzentraten auf einen Säugling ist ebenfalls in dieser Übersicht des Autors enthalten wie Fälle der **Übertragung der Erkrankung von AIDS-Müttern auf ihre Neugeborenen.** Da die amerikanischen Plasmapherese-Stationen bezahlte Spender heranziehen, darunter insbesondere auch drogensüchtige und homosexuelle Spender mit hohem AIDS-Risiko, fürchtet der Autor, daß auch europäische Hämophilie-Patienten und Empfänger von anderen Plasmabestandteilen durch Produkte aus amerikanischem Plasma ebenfalls gefährdet sind.

(74) 1983-06, MMWR 32/24; 309—311. **Aktualisierung der Fallzahlen bei AIDS in den USA.**
Bis zum 20. Juni 1983 wurden 1641 AIDS-Fälle gemeldet. Von diesen waren 644 (39 %) verstorben. 55 (3 %) wurden vor 1981 diagnostiziert, 225 (14 %) 1981, 832 (51 %) 1982 und 529 (32 %) bis zu diesem Datum 1983. 71 % waren homosexuelle/bisexuelle Männer, 17 % intravenös Drogenabhängige, 5 % Haitianer und 1 % Hämophile. 6 % der Fälle können keinen der genannten Risikogruppen zugeordnet werden. Bei ungefähr der Hälfte dieser Patienten sind die Informationen unvollständig, und der Rest beinhaltet Patienten ohne identifizierbaren Risikofaktor, heterosexuelle Partner von AIDS-Patienten oder Personen mit AIDS-Risiko, Empfänger von Bluttransfusionen und Kaposi-Patienten mit normalem Immunstatus. **Zu den 1641 berichteten AIDS-Fällen kommen 21 Kinder mit opportunistischen Infektionen und unerklärlichen zellulären Immundefekten. Diese Fälle werden separat berichtet, weil nicht sicher ist, ob ihre Erkrankung von angeborenen Immundefizienzsyndromen herrührt.** Bei der jährlich stattfindenden Epidemiologenkonferenz im Mai 1982 wurde festgehalten, daß AIDS ein dringendes öffentliches Gesundheitsproblem darstellt, und in einer Resolution empfohlen, daß AIDS auf die Liste der meldepflichtigen Erkrankungen gesetzt wird. Ärzte, die Patienten bemerken, die in die Falldefinition für AIDS passen, sind aufgefordert, solche Fälle den CDC durch ihre lokalen oder staatlichen Behörden zu melden. AIDS-Patienten, die zu keiner der bekannten Risikogruppen gehören, oder Empfänger von Blut und Blutprodukten einschließlich Anti-Hämophiliefaktoren sollen sofort gemeldet werden. Die Ursache von AIDS ist unbekannt, aber es scheint höchstwahrscheinlich, daß es durch ein Agens verursacht wird, das über sexuellen Intimkontakt, durch kontaminierte Nadeln und weniger häufig durch Injektion durch die Haut hindurch (perkutane Inokulation) von infektiösem Blut oder Blutprodukten verursacht wird. **Die meisten der 21 Kinder mit unerklärlicher Immundefizienz wurden von Müttern geboren, die den Hochrisikogruppen für AIDS angehören.** Wenn dieses Syndrom tatsächlich AIDS ist, bedeutet dies, daß die Übertragung vor, während oder kurz nach der Geburt stattfinden kann. Eine Übertragung durch die Luft wurde nicht beobachtet.

(75) 1983-06-01, J. of the Canadian Medical Association, 128; 1281—1284. N.J. Gilmore, R. Beaulieu, M. Steben, M. Laverdiére. **Aktuelle Übersicht. AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome.**
Die Arbeit wurde vom AIDS-Komitee Quebeck verfaßt. Die Arbeit gibt einen kompletten Überblick über die klinischen, pathologischen und wissenschaftlichen Kenntnisse über AIDS zum damaligen Zeitpunkt. Mehr als 800 AIDS-Fälle waren in Nordamerika bekannt, davon 24 in Kanada. Als Hauptrisikogruppen werden männliche Homosexuelle, intravenös Drogenabhängige, Einwanderer aus Haiti, Menschen mit Hämophilie und solche mit Bluttransfusionen, Prostituierte sowie Kinder und Partner von Patienten mit AIDS genannt. Die Ursache von AIDS ist unbekannt, aber **alle Charakteristika sind in Übereinstimmung mit einem infektiösen Prozeß.** Der Beweis hierfür fehlt jedoch noch. Für einen infektiösen Prozeß sprechen insbesondere die Tatsachen, daß es **spezifische Risikogruppen** gibt, daß AIDS **erst frisch entstanden** ist, das **exponentielle Wachstum der Anzahl der neu berichteten Fälle,** die **Häufung von Fällen in bestimmten Städten, der enge Kontakt unter einigen Patienten und die mögliche Verbreitung durch Blutprodukte.** Auch der **Verlust der Immunität bei AIDS ist ebenfalls in Übereinstimmung mit einer infektiösen Ursache.** Vorübergehende Immunsuppressionen werden bei vielen viralen Infektionen beobachtet. Es wird deshalb auch vom kanadischen Laborzentrum für Krankheitsüberwachung (LCDC) empfohlen, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen und den Kontakt mit potentiell infektiösem Material zu vermeiden. **Außer einer Antigenüberladung, die bei allen betroffenen Gruppen beobachtet wird, werden alle anderen nichtinfektiösen Theorien als nicht stichhaltig abgelehnt.**

(76) 1983-06-24, JAMA, 249/24; 3277. T. Hager. **Medizinische Nachrichten: Welche Rolle spielt die Faktor VIII-Therapie bei der Umkehrung des T-Helfer-/-Suppressor-Verhältnisses in Hämophilie-Patienten?**

Nach einem aktuellen Bericht, der in San Diego auf einer Konferenz der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie vorgestellt wurde, steht die Ausprägung des T-Zell-Ungleichgewichts bei Hämophilie-Patienten in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der Dosen an verabreichtem Faktor VIII-Konzentrat. Die unerwartet hohe Neuerkrankungsrate (Inzidenz) von AIDS in Hämophilie-Patienten mit bis dahin 14 Fällen, die durch die CDC bestätigt sind, veranlaßten James J. Goedert vom National Cancer Institut (NCI) zu postulieren, daß in Faktor VIII-Konzentraten **ein übertragbares Agens irgendwie involviert sein muß.** Um dies zu untersuchen, analysierte er die T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate in Hämophilie-Patienten. Patienten, die Faktor VIII bekamen, hatten eine signifikant niedrigere T-Helfer-/-Suppressorzell-Ratio als Empfänger von Faktor IX-Konzentraten oder Patienten, die nie zuvor mit Gerinnungsfaktoren behandelt worden waren. Dieser Effekt schien **dosisabhängig** insofern, als Patienten, die mehr als 566 Fläschchen Faktor VIII-Konzentrat während der Studie erhalten hatten, die niedrigsten Quotienten aufwiesen. Faktor IX-Empfänger hatten kein verändertes Verhältnis der T-Helfer-/-Suppressorzellen. Es schien auch so, daß spezifische Chargen von Faktor VIII, insbesondere diejenigen, die 1981 produziert worden waren, höher mit einer niedrigen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate korrelierten. Goedert warnt jedoch vor voreiligen Schlüssen, da hiermit nicht gezeigt wurde, daß Faktor VIII mit AIDS in Verbindung steht, sondern nur, daß die Faktor VIII-Therapie mit einer niedrigen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate korreliert. Hämophile, die AIDS entwikkeln, haben nur zwei offensichtliche Risikofaktoren mit anderen AIDS-Gruppen gemeinsam. Diese sind Hepatitis B-Infektionen und massive Exposition mit Fremdantigenen. Diese beiden Risikofaktoren sind mit Gerinnungsfaktorkonzentraten assoziiert und machen diese deshalb zu plausiblen Überträgern eines immunsuppressiven Faktors vom AIDS-Typ, schlußfolgert Goedert.

(77) 1983-06-24, JAMA, 249/24; 3278—3283. C. Marwick. Medical News. **Neue Wege, um Faktor VIII-Spiegel in Hämophilen anzuheben: DDAVP für milde Hämophilie A und von Willebrand-Syndrom, Danazol für schwere Erkrankungsformen.**
Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA hat die Zulassung eines intravenös verabreichbaren synthetischen Derivates des antidioretischen (den Harndrang mindernden) Hormones Vasopressin (DDAVP = Desmopressin) zur Markteinführung empfohlen. Das Medikament kann zur Behandlung der milden Form der Hämophilie A und des von Willebrand-Syndroms (Funktionsverlust eines Faktor VIII-Stabilisators) eingesetzt werden. A. T. Gregore, ein Vertreter der FDA, teilte mit, daß er mit der Zulassung keine Probleme erwartet, denn das Zulassungskomitee war einstimmig der Meinung, daß **das Medikament sicher und effektiv in der Behandlung milder Formen der Hämophilie A und der von Willebrand-Erkrankung ist.** Studien haben bei Hämophilie A-Patienten gezeigt, daß intravenöse Infusionen von DDAVP den Spiegel der Faktor VIII-Aktivität um das Sechsfache anheben können. Etwa die Hälfte der Hämophilie-Patienten der Vereinigten Staaten haben eine genügend milde Erkrankung, daß sie Kandidaten für dieses Medikament sind. Die Zahl der Patienten mit von Willebrand-Syndrom sind nicht genau bekannt, es wird aber angenommen, daß sie ungefähr derjenigen der Hämophilen entspricht. Milde Hämophilie kann noch nicht präzise definiert werden, doch von mehreren Klinikern wird eine Basisaktivität des Faktor VIII um 8 bis 10 % vorgeschlagen. In Patienten mit nur 1 % Aktivität induziert DDAVP eine schwache Erhöhung des Faktorspiegels. Deshalb ist das Medikament für Patienten mit schwerer Erkrankung nicht brauchbar. Ein großer Teil der Hämophilen kann seine Blutungsprobleme mit diesem Medikament lösen, ohne auf Faktorkonzentrate oder Kryopräzipitate angewiesen zu sein, die mit dem Hepatitis- und AIDS-Risiko verbunden sind. Auch chirurgische Eingriffe werden für diese Patienten dadurch sicherer. In seiner intravenös verabreichbaren Form **wird DDAVP zur Behandlung der Hämophilie A und von Willebrand-Erkrankung in mehreren europäischen Ländern, einschl. Großbritannien, Italien, Deutschland und Schweden vermarktet.** In klinischen Studien zeigte sich, daß von 568 Patienten alle außer 19 auf die Verabreichung dieses Medikamentes mit einer Erhöhung des Faktor VIII-Spiegels ansprachen. 18 der 19 Patienten, die keine Reaktion zeigten, waren solche mit schwerer Erkrankung. In bezug auf das Risiko, das mit Faktorenkonzentraten verbunden ist, wird das Risiko dieses Medikamentes auf Grund der damals vorhandenen Erfahrung als gering eingestuft, wobei auch **Erfahrungen gerade von europäischen Kollegen zitiert werden.** Eine Klinikerin bemerkt, sie würde es auch ihren Kindern geben. Eine andere Richtung, die verspricht, das Leben der Hämophilen sicherer zu machen, kommt von den Herstellern der Faktorenpräparate, **die das Ausgangsmaterial mit Hitze behandeln, eine Art Pasteurisierungsprozeß. Studien haben die Wirksamkeit gegenüber Hepatitis B-Viren gezeigt und deshalb vermutlich auch gegenüber der Non A/Non B-Hepatitis und dem vermuteten AIDS-Agens. Von einem Hersteller, Hyland (Travenol), ist ein hitzeinaktiviertes Produkt bereits am Markt.** Im folgenden werden Ergebnisse von klinischen Versuchen mit dem synthetischen Hormonpräparat Danazol vorgestellt, wonach auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hämophilie die Aktivitätsspiegel von 1 bis 3 % auf bis zu 15 % anheben könnten, ohne Faktorkonzentrate benutzen zu müssen. Die Ergebnisse sind jedoch noch sehr präliminär und werden mit Vorsicht diskutiert (redaktionelle Anmerkung: in der „Roten Liste" (Verzeichnis aller zugelassenen Arzneimittel in Deutschland) von 1993 ist bei diesem Medikament keine Indikation bei Hämophilen angegeben).

(78) 1983-06-25, Antibiot. Chemother., 32; 48—53 (Karger, Basel 1984). Vorgestellt auf der europäischen AIDS-Konferenz in Neapel am 25. Juni 1983. J.C. Chermann, F. Barré-Sinoussi, C. Dauguet, F. Brun-Vézinet, C. Rouzioux, B. Rozenbaum, L. Montagnier. **Isolierung eines neuen Retrovirus von einem Patienten mit AIDS-Risiko.**
Die Autoren berichten über die Isolierung eines neuen Retrovirus von einem Lymphknoten eines homosexuellen Patienten mit multipler Lymphknotenver-

größerung. Das Retrovirus wurde in T-Lymphozyten von einem gesunden, erwachsenen Spender und von Nabelschnurblut von Neugeborenen vermehrt. Die viralen Kernproteine waren immunologisch nicht mit den p24- und p19-Proteinen von menschlichen T-Zell-Leukämieviren (HTLV) verwandt. Das Virus konnte mit Hilfe seiner reversen Traskriptase-Aktivität (ein spezifisches Enzym von Retroviren) 15 Tage nach Kulturbeginn im zellfreien Kulturüberstand nachgewiesen werden. Die Virusproduktion in der Kultur stieg über mehr als zwei Wochen an und wurde gefolgt von einem Abfall der Virusproduktion und der Zahl der lebenden Zellen in der Kultur. Die Viren hatten typische Charakteristika von Retroviren, unterschieden sich aber von HTLV durch einen kleineren dichten Kern. Arbeiten, die noch nicht beendet waren, zeigten, daß von diesem Virus nur die OKT4+ Untergruppe von Lymphozyten (T-Helferzellen) infiziert werden können. Bei einem Vergleich dieses Isolates mit HTLV, die von Gelman und Gallo isoliert worden sind, zeigen sich im Elektronenmikroskop Unterschiede in der Morphologie und der Infektiosität. Darüber hinaus sind die Hauptkernproteine immunologisch nicht miteinander verwandt. Die Autoren postulieren, daß ein möglicher Mechanismus, wie diese Viren AIDS verursachen, unter anderem darin liegen könnte, daß sie einen direkten zytopathischen Effekt auf die T-Helfer-Subpopulation der Lymphozyten ausüben.

(79) 1983-07, MMWR 32/27; 358—360. **Auswertung und Bewertung von AIDS-Fällen unter medizinischem Personal der Vereinigten Staaten.**
Bis zum 11. Juli 1983 wurden insgesamt 1831 AIDS-Patienten gemeldet. 4 von diesen Patienten gehörten zum medizinischen Personal und waren keiner der AIDS-Risikogruppen zuzuordnen. Keiner der Betroffenen hatte mit AIDS-Patienten zu tun. Lediglich in einem Falle war ein Stich mit einer gebrauchten unbekannten Nadel erinnerlich. Die genaue Infektionsquelle dieser Patienten konnte nicht eruiert werden, doch ist nicht auszuschließen, daß risikoreiche medizinische Kontakte mit AIDS-Patienten oder deren Blut vergessen wurden.

(80) 1983-07, The Journal of Pediatrics, 103/1; 18—22. J. C. Gill, J. E. Menitove, D. Wheeler, R. H. Aster, R. R. Montgomery. Abteilungen für Pädiatrie und Medizin, The Medical College of Wisconsin, The Blood Center of Southeastern Wisconsin and the Great Lakes Hemophilia Foundation. **Generalisierte Lymphadenopathie und T-Zell Abnormitäten bei Hämophilie A.**
Zwei Patienten mit Hämophilie A hatten generalisierte Lymphadenopathie, Lymphopenie, erhöhte IgG-Werte, erniedrigte T-Helfer-Lymphozyten, erhöhte T-Suppressor-Lymphozyten und abnormal niedrige T4-/T8-Zell-Quotienten. Bei einem der Patienten wurde eine Lymphknotenuntersuchung durchgeführt. Der Knoten enthielt 43 % T8-Lymphozyten, eine deutliche Erhöhung gegenüber der kleinen Fraktion an T8-Zellen, die gewöhnlich in Lymphknoten gefunden werden. Diese Patienten könnten nach Ansicht der Autoren eine Form von AIDS erworben haben, die bereits in männlichen Homosexuellen, Haitianern, intravenös Drogenabhängigen und in Patienten mit Hämophilie beschrieben worden war. Die Autoren untersuchten auch die T-Zellphänotypen in 43 Patienten mit Hämophilie ohne AIDS. **14 von 28 Patienten, denen kommerzielle Faktor VIII-Konzentrate verabreicht worden waren, hatten abnormale T4-/T8-Zell-Quotienten. Die neun Patienten, die Kryopräzipitate erhalten hatten, zeigten keine abnormalen Werte. Bei den Patienten, die lyophilisierte Konzentrate erhalten hatten, lagen die T4-Helferzellen und die T4-/T8-Zell-Quotienten deutlich unter, die T8-Helferzellen deutlich über den Werten der hämophilen Gesamtpopulation.** Obwohl der spezifische Mechanismus noch nicht klar war, schien der Defekt in der Immunregulation in diesen Patienten ähnlich dem, der in Patienten mit AIDS gefunden wurde. Wichtige Fragen blieben unbeantwortet, einschließlich der Persistenz des möglichen Immundefekts und der Möglichkeit einer Progression zu einem symptomatischen Status. **Die Autoren forderten bei allen Hämophilie-Patienten eine sorgfältige klinische Untersuchung und Laborteste auf AIDS.** Patienten mit Veränderungen in den Laborparametern oder einer Lymphadenopathie sollten auf opportunistische Infektionen und Kaposi-Sarkom untersucht werden, um so früh wie möglich mit der Behandlung zu beginnen, wenn Symptome zu Tage treten.

(81) 1983-07-03, The Lancet; 50—51. K. A. Rickard, D. E. Joshua, J. Campbell, A. Wearne, J. Hodgson, H. Kronenberg. **Kein AIDS in australischen Hämophilen, die nur mit Blut von freiwilligen Spendern behandelt wurden.**
In Australien, dessen Versorgung von Hämophilie-Patienten mit Blutprodukten auf einem komplett freiwilligen Blutspendesystem beruht, wurden bis zu diesem Zeitpunkt keine AIDS-Patienten unter Hämophilen beobachtet. Obwohl Spenden gegen HBs-Ag (Hüllprotein des Hepatitis B-Virus) untersucht wurden, war nach wie vor in diesem Land unter Hämophilen ein großes Hepatitis-Risiko vorhanden. Fünfundzwanzig von 35 Patienten hatten erniedrigte T4-/T8-Quotienten, und 23 von 34 (67 %) erniedrigte absolute T4-Zellzahlen. Es konnte keine Korrelation zwischen diesen veränderten Immunparametern und der Menge an verabreichten Faktorenkonzentraten hergestellt werden. Es wird angenommen, daß **zur Auslösung von AIDS neben den T-Zellveränderungen noch ein infektiöses Agens eingeführt werden muß.** Die australischen Blutzentrumsdirektoren unternahmen dessen ungeachtet Anstrengungen, um AIDS-Risikopersonen vom Blutspenden auszuschließen.

(82) 1983-07-09, The Lancet; 78—80. J. A. Levy, J. L. Ziegler. **AIDS ist eine opportunistische Infektion und das Kaposi Sarkom resultiert aus sekundärer Immunstimulation.**
Die Autoren vertreten die Hypothese, daß AIDS eine opportunistische Infektion darstellt und Kaposi Sarkome von sekundärer Immunstimulation resultieren. Es wird postuliert, daß AIDS durch ein neues Virus verursacht wird, das ähnlich wie das Lassa-Fieber- oder Marburg-Virus vor nicht allzu langer Zeit von Tieren, Säugern, Geflügel, Primaten, die in einem Teil der Welt, z. B. Afrika, heimisch sind, auf den Menschen durch entsprechende Riten übertragen worden ist. Von diesen Orten ist es dann nach lateraler Verbreitung über Blut und Blutprodukte oder

Sekretionen nach New York und Kalifornien verschleppt worden. Die verschiedenen Krankheitssymptome werden nun damit erklärt, daß dieses Virus nur bei immunologisch vorgeschädigten Patienten zur AIDS-Symptomatik führt. Immunologisch kompetente Menschen werden infiziert, ohne Symptome zu entwickeln, oder entwickeln nur die Vorstadien wie LAS. Die Situation wird verglichen mit dem Epstein-Barr-Virus, das ebenfalls bei den meisten Individuen keine Zeichen der Infektion hinterläßt, während eine geringe Anzahl infektiöse Mononokleose, chronische Lymphozytose (Lymphozytenvermehrung) oder bösartige B-Zell-Lymphome (Tumoren der zu den weißen Blutzellen gehörenden B-Lymphozyten, die die Antikörper produzieren) entwickeln.

(83) 1983-08, MMWR 32/30; 389—391. **Aktualisierung der Fallzahlen bei AIDS in den USA.**
Bis zum 1. August 1983 wurden 1972 AIDS-Fälle gemeldet. 341 Fälle (17 %) wurden den CDC während der vorausgegangenen 6 Wochen gemeldet. 759 (38 %) waren gestorben. 129 (7 %) der Fälle waren Frauen. Das Männer/Frauen-Verhältnis von 14:1 war über das zurückliegende Jahr konstant.

(84) 1983-08, Public Health Reports, 98/4; 309—313. W.R. Dowdle, CDC. **Die AIDS-Epidemiologie.**
Seit Juni 1981 sind mehr als 1640 AIDS-Fälle den CDC gemeldet worden. Mehr als 640 sind gestorben. **Das epidemiologische Bild dieser Erkrankung im Jahre 1983 deutet sehr stark darauf hin, daß AIDS durch ein infektiöses Agens oder Agenzien verursacht wird. Diese Theorie gründet sich auf die Beobachtungen, daß die Epidemie neu ist, daß sie in limitierten geographischen Gebieten begonnen hat und nun auch in anderen Gebieten vorkommt, daß es Cluster (regionale und zeitliche Häufungen) von AIDS-Fällen gibt, und daß AIDS in Bevölkerungsgruppen, die nichts miteinander gemein haben, fast gleichzeitig erschienen ist.** Frühe Manifestationen von AIDS beinhalten Gewichtsverlust, Nachtschweiß, generalisierte Lymphadenopathie, Müdigkeit und generalisiertes Krankheitsgefühl. Die Grunderkrankung scheint ein defektes Immunsystem zu sein, das nicht länger in der Lage ist, den Körper gegen Infektionen und zumindest einen Tumortyp (Kaposi Sarkom) zu schützen. **Die ersten berichteten Fälle wurden in der MMWR vom 5. Juni 1981 aufgenommen.** Es waren Fälle mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP). Da PCP in den Vereinigten Staaten fast ausschließlich auf schwer immunsupprimierte Patienten beschränkt ist, war das Vorkommen der Infektionen in fünf zuvor gesunden Personen ungewöhnlich. **Im Juni 1981 begannen, die CDC die systematische Überwachung dieser Krankheitsfälle. Eine Sondergruppe wurde innerhalb der Agentur im Juli 1981 gegründet, um die Erkrankungen zu charakterisieren, die Häufigkeit ihres Auftretens in der Population zu bestimmen und herauszufinden, wer und warum jemand ein Risiko hatte, diese Krankheit zu erwerben.** Die initiale Suche galt laborbestätigten Kaposi Sarkomen oder bewiesenen lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen in bis dato gesunden Personen zwischen 15 und 60 Jahren. **Von besonderem Wert im Rahmen der Überwachung waren die Pentamidinanforderungen, einem Medikament, das zur Behandlung der PCP benutzt wird und das von den CDC zentral verwaltet wird. Nach den Untersuchungsberichten der CDC-Sondergruppe ist die AIDS-Epidemie ein neues Phänomen. Diese Schlußfolgerung gründet sich auf die Meinung von Klinikern, die die Patienten behandeln, auf die zunehmende Zahl der berichteten Fälle wie die Zahl der Anforderungen an die CDC für Pentamidin.** Anfang 1982 wurde der erste Hämophilie A-Patient mit PCP gemeldet. **Im Juli 1982 berichtete die MMWR über drei Hämophilie-Patienten mit AIDS, was die Übertragung eines infektiösen Agens durch Blutprodukte nahelegt. Diese Patienten waren in den meisten Fällen die ersten AIDS-Fälle in ihren Städten, Staaten oder Regionen. Sie hatten keine gemeinsame Medikation außer Blutprodukten, keine sonstigen Gemeinsamkeiten oder eine persönliche oder Familiengeschichte mit Erkrankungen mit immunologischer Relevanz.** Im Juli 1982 trafen sich Repräsentanten der CDC, der FDA und der Nationalen Hämophiliestiftung und anderer Organisationen, um Studien in Gang zu setzen, um das Risiko der Hämophilen zu evaluieren. CDC und Hämophilieorganisationen initiierten eine gemeinsame Überwachung. Im Dezember 1982 waren alle drei Hämophilie-AIDS-Patienten gestorben und vier andere heterosexuelle Hämophilie-Patienten hatten eine oder mehrere opportunistische Infektionen erworben, die begleitet waren von Anzeichen einer zellulären Immundefizienz. Alle hatten Faktor VIII-Konzentrate erhalten, sonstige Risikofaktoren konnten nicht erhoben werden, auch nicht nach intensiven Befragungen. **Bis zum 29. Juni 1983 hatten, die CDC insgesamt Berichte von 13 Hämophilie-Patienten mit AIDS erhalten, von denen acht gestorben waren.** Die CDC-AIDS-Definition verlangt zu diesem Zeitpunkt die Anwesenheit einer Erkrankung, die ein defektes zelluläres Immunsystem in einer Person anzeigt, die sonst keine zugrundeliegende Ursache für einen Immundefekt oder eine verringerte Resistenz gegen diese Erkrankungen aufweist. Diese Erkrankungen schließen Kaposi Sarkom, Pneumocystis-carinii und andere schwere opportunistische Infektionen ein. Die Diagnose muß durch allgemeine histologische und mikrobiologische Untersuchungen mit genügend zuverlässigen Methoden bestätigt sein. **Einige Patienten mit weniger klar definierten AIDS-Manifestationen werden durch diese Überwachungsdefinition nicht erfaßt. Dazu gehört fehlende Symptomatik trotz einer durch Laborteste bestätigten Immundefizienz oder unspezifische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust, generalisierte oder persistierende Lymphadenopathie aber auch spezifische Erkrankungen, die keine genügende Vorhersagekraft für eine zelluläre Immundefizienz haben,** wie z.B. Tuberkulose, orale Candidiasis, Herpes zoster (Gürtelrose) oder verschiedene Neoplasien (bösartige Tumoren). Im September 1982 wurden mehr als zwei Fälle pro Tag diagnostiziert, Ende Juni 1983 im Durchschnitt fünf bis sechs Fälle. Die Sterberate betrug 39,2 % insgesamt, bei Fällen, die zwei Jahre zuvor bereits diagnostiziert worden waren, 81 %. **Das Vorkommen von generalisierter Lymphadenopathie zusammen mit Manifestationen systemischer Erkrankungen, wie Gewichtsverlust, Krankheitsgefühl, aber ohne KS, PCP oder anderen opportunistischen Infektionen, könnte ein Prodromalstadium**

von AIDS repräsentieren. Viele Ärzte haben eine zunehmende Zahl von homosexuellen Männern mit chronischer unerklärlicher Lymphadenopathie beobachtet. Einige, wenn auch nicht alle diese Männer, hatten eine zelluläre Immundefizienz. Eine kleine Anzahl dieser Patienten hatte später KS oder opportunistische Infektionen entwickelt. Die **Verbreitungswege von AIDS** durch sexuellen Kontakt und parenteral (nicht über den Darm; intravenös), wie in intravenös Drogenabhängigen und Hämophilie-Patienten beobachtet, **gleichen dem Muster der Verbreitung der Hepatitis B-Virusinfektion,** die sehr häufig in AIDS-Patienten beobachtet wird. Da verschiedene Beobachtungen darauf hindeuten, daß Blut ein Übertragungsvehikel für AIDS sein kann, haben Gesundheitsorganisationen Empfehlungen entwickelt, um der Übertragung von AIDS durch diese Produkte vorzubeugen. Die Empfehlungen vom 4. März 1983 beinhalten u. a. als vorübergehende Maßnahme, daß Gruppen mit erhöhtem AIDS-Risiko sich von Blut oder Plasmaspenden zurückhalten sollen. Die FDA bereitet entsprechende Empfehlungen für Hersteller vor. **Ärzte sollten sich strikt an die medizinische Indikation für Transfusionen halten und autologe Bluttransfusionen (Eigenblutspende) werden ermutigt.** Arbeiten in Richtung der Entwicklung von sicheren Blutprodukten sollten fortgeführt werden. Unter der Annahme, daß die Hypothese eines infektiösen Erregers korrekt ist, muß mit einer ständigen Zunahme der Fälle unter homosexuellen Männern gerechnet werden. Wenn das Hepatitismodell ebenfalls richtig ist, müssen die Sexualpartner von betroffenen heterosexuellen Männern ebenfalls infiziert werden, und es muß davon ausgegangen werden, daß Blut von infizierten Personen die Krankheit auf die Empfänger von Blut und Blutprodukten übertragen kann.

(85) 1983-08, The Journal of Infectious Diseases, 148/2; 339—245. H. W. Jaffe, D. J. Bregman, R. M. Selik, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia. **AIDS in den Vereinigten Staaten: Die ersten 1000 Fälle.**

Zwischen Juni 1980 und Februar 1983 wurden den CDC 1000 Patienten gemeldet, die in den USA lebten und die Definition zur Überwachung von AIDS erfüllten. 73 % der Patienten wurden nach dem 1. Januar 1982 diagnostiziert. Die 1000 Patienten schlossen 284 Patienten mit Kaposi Sarkom, 479 Patienten mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie, 83 Patienten mit Kaposi Sarkom und Pneumocystis-carinii-Pneumonie und 136 Patienten mit opportunistischen Infektionen, außer Pneumocystis-carinii, ein. Die Gesamtsterblichkeitsrate war 39,2 %. New York, Kalifornien, New Jersey und Florida steuerten 82,7 % der Berichte bei. Alle außer 61 Patienten konnten in eine der folgenden Gruppen klassifiziert werden: Homosexuelle oder bisexuelle Männer, intravenös Drogenabhängige, Eingeborene von Haiti, Patienten mit Hämophilie. **Epidemologische Trends in den AIDS-Fällen stimmten mit einer schrittweisen Ausbreitung eines infektiösen Agens in neue Populationen überein.**

(86) 1983-09, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 108/19; 754—755. Ein Kommentar zur Sicherheit von Impfstoffen gegen Hepatitis B von **Prof. Brede,** Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt a. M., **Prof. Deinhardt,** Max v. Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie, München, **Prof. Habermehl,** Institut für klinische und experimentelle Virologie der Freien Universität Berlin, **Prof. Maass,** Institut für Virusdiagnostik am Hygienisch-Bakteriologischen Landesuntersuchungsamt Westfalen, Münster.

Die zum Berichtszeitpunkt zugelassenen Impfstoffe gegen Hepatitis B wurden aus menschlichem Plasma hergestellt, das Hepatitis B-Oberflächenantigen enthielt. **Bei der Impfstoffgewinnung mußte daher nach Ansicht der Autoren gewährleistet sein, daß durch geeignete Maßnahmen das hypothetische Risiko einer Übertragung von Hepatitis B-Viren oder anderen Erregern von Infektionskrankheiten durch das Blutplasma vermieden wird. Dies galt besonders im Hinblick auf Erreger, die längere Zeit im Blutplasma zirkulieren können. Dazu gehören Hepatitis B-Virus, Nicht A/Nicht B-Hepatitis-Virus und ein bis dato nicht identifizierter möglicherweise viraler Erreger des erworbenen Immundefektsyndroms AIDS.**

Das zuerst in den USA und später auch in Europa beobachtete AIDS ist gekennzeichnet durch spezifische Defekte zellulärer Immunreaktionen, die mit erhöhtem Auftreten von Kaposi Sarkom und häufig letal verlaufenden Infektionen mit opportunistischen Erregern, z. B. Pneumocystis-carinii, einhergehen. Die Ätiologie des AIDS ist nicht aufgeklärt. Da dieses Syndrom jedoch in Bevölkerungsgruppen vorkommt, die sich als Plasmaspender für Impfstoffe gegen Hepatitis B zur Verfügung stellen, muß AIDS bei der Beurteilung der Unschädlichkeit der Hepatitis B-Impfstoffe in Betracht gezogen werden. Zur Impfstoffgewinnung ausgewählte Spender müssen den Anforderungen der Gesundheitsbehörden an Plasmapheresespender entsprechen. Diese generellen Anforderungen werden nur dadurch eingeschränkt, daß den Spendern erhöhte, aber bei Verlaufskontrolle stabile Transaminasenwerte (Leberenzyme, bei Hepatitis erhöht) zugestanden werden. Der technische Herstellungsprozeß des Impfstoffs verfolgt das Ziel, infektiöses Hepatitis B-Virus und andere Viren zu entfernen und zu inaktivieren und die zur Immunisierung notwendigen HBs-Ag-Partikel anzureichern. Die angewandten Verfahren inaktivieren alle bekannten Virusgruppen, darunter DNA-, RNA-Viren mit und ohne Hüllen, Retroviren und Slow-Viren. Jede Impfstoffcharge wird in Versuchstieren und Kulturen auf Abwesenheit von Erregern von Infektionskrankheiten überprüft. Diese Reinigungsschritte würde nach Ansicht der Autoren auch der mutmaßliche AIDS-Erreger nicht überstehen.

(87) 1983-09, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 108/36; 1373—1376. In dieser Ausgabe der DMW werden Leserzuschriften abgedruckt, die zum AIDS-Risiko bei Hepatitis B-Impfung durch die neuen Impfstoffe HB-vax (MSD/Behring) und Hewag-B (Institut Pasteur), die in Deutschland vertrieben werden, und aus Plasma von AIDS-Risikospendern gewonnen werden, Stellung nehmen.

Im ersten Leserbrief von **Prof. R. Thomssen und Privatdozent W. Gerlich,** Zentrum der Hygiene der Universität, Nationales Referenzzentrum für die Virushepatitis, Göttingen, wird die generelle Virussicherheit der beiden genannten Vakzinepră-

parationen für die Hepatitis B bestritten. **Die Autoren bezweifeln, daß die Sterilisierungsmaßnahmen ausreichen, alle Erreger, insbesondere den mutmaßlichen AIDS-Erreger, sicher zu inaktivieren.** So wäre z.B. gezeigt worden, daß das vom Institut Pasteur angewandte Verfahren der Formalininaktivierung bekannte Viren, darunter das Tumorvirus SV 40, nicht ausreichend inaktiviert. **Sie verlangen deshalb Beweise, daß entweder durch die Reinigungsverfahren oder die Inaktivierung auch der mutmaßliche unbekannte AIDS-Erreger inaktiviert wird.** Die bisherigen Erfahrungen, die durch große Feldstudien erworben wurden, legen zwar ein Risiko nicht nahe, doch glauben die Autoren, daß **auf Grund der langen Inkubationszeit von AIDS von bis zu drei Jahren** noch keine Aussage über die Sicherheit der Vakzinen möglich ist. Im Antwortbrief von **Prof. H.D. Brede,** Präsident Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Frankfurt a.M., werden die Zweifel der beiden Vorautoren Punkt für Punkt als ungerechtfertigt in Frage gestellt. Er zitiert mehrere Studien, u.a. auch der CDC, wonach bei Hepatitis B-Impfstoffen keinerlei AIDS-Gefahr besteht. Dies wurde an über 200 000 amerikanischen Impflingen bestätigt. Die Herstellungsverfahren, die Inaktivierungsverfahren sowie die Zulassungs- und Chargenprüfungsmaßnahmen verhinderten, daß die Produkte den fraglichen AIDS-Erreger enthalten. Weiterhin geht der Autor davon aus, daß **bei der Hinfälligkeit des AIDS-Erregers** — falls er überhaupt existiert und dieses Syndrom nicht in sich selbst bereits opportunistisch begründet ist — bei den zugelassenen Impfstoffen kein Schaden zu erwarten ist. Nach seiner Ansicht **läßt die AIDS-Epidemiologie darauf schließen, daß das infektiöse Agens extrem empfindlich ist und vieles darauf hindeutet, daß es sich dabei um ein Retro-Virus handeln könnte. Als Beispiel wird HTLV genannt. Diese Virusgruppe sei extrem empfindlich und würde dem Behandlungsverfahren bei keinem der Impfstoffe widerstehen.** In einem weiteren Leserbrief von den Professoren **F. Deinhardt,** Max v. Pettenkofer-Institut für Hygiene und medizinische Mikrobiologie der Universität München, Prof. **K.O. Habermehl,** Institut für klinische und experimentelle Virologie der Freien Universität Berlin, und Prof. **G. Maass,** Institut für Virusdiagnostik, Hygienisch-bakteriologisches Landesuntersuchungsamt Westfalen, Münster, wird ebenfalls jedes Risiko der AIDS-Übertragung durch Hepatitis B-Impfstoffe bestritten. Dies sei bereits durch das Aufbereitungs- und Inaktivierungsverfahren ausgeschlossen. Darüber hinaus **deuteten alle epidemiologischen Untersuchungen darauf hin, daß der hypothetische AIDS-Erreger relativ labil sein muß, da sonst bereits viele Fälle unter Hämophilen, die ständig Faktor VIII erhalten, unter Empfängern von Blutkonserven, gefrorenen Plasmen oder Erythrozyten Konzentraten aufgetreten sein müßten,** wenn man bedenkt, daß in den großen Blutspendezentren in New York und anderen Städten der USA sehr viele Personen der Hochrisikogruppe für AIDS angehören. Nach ihrer Ansicht gibt es keinen Hinweis auf Übertragung von AIDS durch bisher benutzte Impfstoffe. Nichts desto weniger **muß höchste Sorgfalt bei der Auswahl der Plasmaspender und bei der Reinigung der immunisierenden Impfstoffkomponenten ausgeübt werden. Die Impfstoffherstellung muß ein Höchstmaß an Reinheit und Abwesenheit von allen Erregern von Infektionskrankheiten gewährleisten.** Alle Bedenken seien bisher nur hypothetisch und wissenschaftlich ungerechtfertigt.

(88) 1983-09, Hospital Practice, 159—171. L.M. Aledort, Professor und Vizevorsitzender des Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine und medizinischer Direktor der National Hemophilia Foundation, New York. **AIDS: eine Aktualisierung.** Obwohl es keine epidemiologischen Belege für eine verstärkte Ausbreitung der Erkrankung in Nicht-Hochrisikogruppen gibt, glauben viele Forscher, daß **AIDS durch ein infektiöses Agens verursacht wird,** das durch Blut und Blutprodukte übertragen wird. Wenn diese Hypothese sich als korrekt erweisen sollte, wird es notwendig werden, dramatische öffentliche Gesundheitsmaßnahmen zu ergreifen, besonders in bezug auf die Blutbankenpolitik. Von den vielen beunruhigenden Fragen über AIDS ist mit Sicherheit die entscheidendste: Haben wir es mit etwas zu tun, wie zerstörerisch auch immer, das eine begrenzte Zahl Individuen betrifft, oder sehen wir uns mit einer neuen übertragbaren Erkrankung konfrontiert, die eine große Bedrohung der öffentlichen Gesundheit darstellt? In den letzten Monaten hat das zu Tage tretende epidemiologische Bild viele Forscher dazu veranlaßt zu spekulieren, daß AIDS durch ein mutmaßliches infektiöses Agens verursacht sein könnte, das durch Intimkontakt oder durch Blut und Blutprodukte übertragen werden kann. Wenn sich diese Hypothese als korrekt erweist, werden dramatische öffentliche Maßnahmen einzuführen sein, insbesondere in bezug auf das Blutbankenwesen. Obwohl der Nachweis für eine infektiöse Ätiologie auf keinen Fall komplett ist, gibt es eine steigende Woge von öffentlicher Hysterie über AIDS, das, angeheizt durch die Medien, als eine rasende Epidemie und als die Bedrohung der öffentlichen Gesundheit des Jahrhunderts, bezeichnet wird. Insbesondere in großen städtischen Zentren, wo die meisten Fälle berichtet wurden, wird das Syndrom als eine Bedrohung von nahezu mythologischen Dimensionen angesehen. Es wimmelt nur so an unsubstantiierten Gerüchten über AIDS: Daß es durch gelegentlichen Kontakt, wie z.B. Händeschütteln mit einer betroffenen Person erworben werden kann, oder beim Essen in einem Restaurant, das häufig von Homosexuellen besucht wird. Es gibt sogar eine Epidemie der Angst, daß das Risiko, AIDS zu erwerben, nicht nur mit Bluttransfusionen assoziiert ist sondern auch mit Blutspenden! In diesem Zusammenhang ist es unbedingt notwendig, daß Ärzte sich eine klare Sichtweise über AIDS bewahren, und daß sie aufmerksam der raschen Entfaltung von Entwicklungen der Forschung folgen. Mit diesem Ziel im Hinterkopf werden vorläufige und mögliche künftige Richtlinien für den Gebrauch von Blutprodukten diskutiert. Bis zum 11. Juli 1983 erhielten die Centers for Desease Control Berichte von insgesamt 1 831 AIDS-Fällen in den USA und Puerto Rico. Man sollte sich bewußt sein, daß die strikte AIDS-Definition der CDC für Zwecke der epidemiologischen Überwachung entworfen wurde und konsequenterweise nur diese Individuen einschließt, die entweder bereits Kaposi Sarkome oder eine Infektion

entwickelt haben, Symptome, die prädiktiv für einen zell-vermittelten Immundefekt unbekannter Ursache sind. Die mit AIDS assoziierte Immundefizienz ist charakterisiert durch eine deutlich gestörte T-Lymphozytenfunktion, ohne Störung der humoralen (Antikörper-vermittelten) Immunantwort. In der Tat sind erhöhte IgG-Spiegel (Antikörperspiegel) und Immunkomplexe (Komplexe zwischen Antigenen und Antikörpern) häufige Befunde in AIDS-Patienten. Die Darstellung der CDC beinhaltet nicht Patienten mit Vorläuferstadien des AIDS; das sind persistierende, generalisierte Lymphadenopathie, Lymphopenie (Reduzierung der weißen Blutzellen) und gestörte T-Lymphozytenfunktion. Die CDC haben auch 21 Fälle opportunistischer Infektionen ausgeschlossen, die mit unerklärlicher zellulärer Immundefizienz bei Kindern assoziiert sind, weil diese Erkrankungen nicht mit Sicherheit von angeborenen Immundefizienzsyndromen unterschieden werden können. Nichtsdestoweniger hatten die meisten dieser Kinder ein Elternteil mit AIDS, oder sie hatten engen Kontakt mit einem AIDS-Patienten, bevor sie die Krankheit entwickelten. In bezug auf die gegenwärtige AIDS-Epidemiologie bleiben homosexuelle Männer die Risikogruppe mit der größten Fallzahl von 71 %. Intravenös Drogenabhängige stehen für 17 %, haitianische Einwanderer für 5 % und Hämophile für 1 % aller Fälle. 6 % aller Fälle ereigneten sich bis zu diesem Datum in Personen, die zu keiner der zuvor identifizierten Risikogruppen gehören. Die Informationen über Risikofaktoren sind in der Hälfte dieser Fälle inkomplett oder fehlen. Eine Anzahl der Nicht-Risikopatienten sind heterosexuelle Sexualpartner von AIDS-Patienten oder Personen aus Risikogruppen oder sind Empfänger von Bluttransfusionen. Seit AIDS zum ersten Mal 1979 auftrat, gab es durchgängig eine Verdoppelung der Fälle in sechsmonatigen Intervallen. Es ist interessant festzustellen, daß in New York-City, wo die Hälfte aller Fälle aufgetreten ist, der Gesundheitsbevollmächtigte kürzlich berichtete, daß die Neuerkrankungsrate von AIDS nicht mehr so schnell ansteigt wie angenommen. Die Ausbreitung der Krankheit geht jedoch weiter. Ursprünglich fokussiert in New York-City, San Francisco und Miami, hat sie sich langsam in andere Teile der Vereinigten Staaten ausgebreitet wie auch nach Europa. Bis zum 11. Juli haben die CDC Berichte von 131 Fällen in 21 fremden Ländern erhalten. Für Haiti sind keine Daten über Neuerkrankungsraten mit AIDS vorhanden, weil bis vor kurzem die haitianische Regierung nicht bereit war, ausländischen Nachforschungen zuzustimmen. Kürzlich hat eine Sondergruppe von Forschern einen Zugang zu Haiti erhalten, um die Verbreitung der Erkrankung zu untersuchen. Ein anderes Team untersucht gegenwärtig einen möglichen Herd in Zaire. Die mit AIDS assoziierte Sterblichkeit ist weiterhin hoch. Bis zum gegenwärtigen Datum sind 644 Patienten gestorben. Einige Forscher haben vermutet, daß die Erkrankung in allen Fällen tödlich sei. Pneumocystis-carinii-Pneumonie, die 51 % aller Primärdiagnosen ausmacht, ist die häufigste lebensbedrohliche opportunistische Infektion, die mit AIDS assoziiert ist. An zweiter Stelle der Neuerkrankungsrate liegt das Kaposi Sarkom, das in 26 % der Fälle diagnostiziert wird. 8 % aller Patienten hatten sowohl Kaposi Sarkome wie Pneumocystis-carinii-Pneumonien. Andere opportunistische Infektionen, die mit AIDS assoziiert sind, umfassen Toxoplasmose des zentralen Nervensystems, Kryptokokken-Meningitis, Zytomegalie-Virus-Pneumonien, Mykobakterium avium-Tuberkulosen, Candidiasis, Aspergillosis (Schimmelpilzerkrankung, die zumeist die Lungen befällt und sehr schwer therapierbar ist), Nokardiose (bakterielle Erreger), ausgedehnte Herpes-simplex-Infektionen und veränderte Varizella Zoster-Infektionen. Die Beweise, daß AIDS ein neues Phänomen ist, sind überzeugend. Vor dem gegenwärtigen Ausbruch war das Kaposi Sarkom eine seltene Erkrankung in den Vereinigten Staaten (50—150 Fälle jährlich, in der Mehrzahl in Männern über 60 Jahren) und stellte sich allgemein als ein milder, langsam fortschreitender Tumor dar, der gut auf Behandlung ansprach. Eine aggressivere Form wird in Organtransplantierten und anderen immunsupprimierten Patienten gefunden sowie in Einwohnern von Äquatorialafrika, wo der Tumor 10 % aller Tumoren stellt. Pneumocystis-carinii-Pneumonien waren vor 1979 ebenfalls seltene Erkrankungen in den Vereinigten Staaten mit einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 0,03 Fällen pro 100 000 Einwohnern. Die Erkrankung war fast ausschließlich in Individuen mit angeborenen zellulären Immundefizienzen oder in Tumoren des Blutsystems oder in unreifen Neugeborenen beobachtet worden. AIDS wurde erstmalig im Frühjahr 1981 von den CDC bemerkt, als ein Ausbruch von Pneumocystis-carinii-Pneumonien, assoziiert mit immunologischen Fehlfunktionen in mehreren homosexuellen Männern in Los Angeles und New York-City berichtet wurde. Kurz danach wurde von mehreren Fällen mit Kaposi Sarkomen in der gleichen Population berichtet. Eine landesweite Überwachung zeigte sehr bald, daß ähnliche Fälle seit 1979 vorgekommen waren. In einer Studie, durchgeführt von der CDC-Sondergruppe, wurde herausgefunden, daß die große Mehrheit der AIDS-Patienten mehrere Eigentümlichkeiten gemeinsam hatten, die in gesunden homosexuellen Kontrollsubjekten nicht beobachtet worden waren: 1. 90 % benutzten Amyl-Nitrate als sexuelles Stimulans. 2. Die meisten waren Besucher in Badehäusern, Bars und Ruheräumen, wo sie buchstäblich mit hunderten, wenn nicht tausenden verschiedenen Partnern diverse Sexpraktiken ausübten. Während ihres Lebens hatten sie durchschnittlich ungefähr 1 100 unterschiedliche Sexualpartner. Schließlich hatten die meisten eine Vorgeschichte von häufigen sexuell übertragbaren Infektionen, einschließlich Syphilis, Gonorrhoe (Tripper), Hepatitis B, Amöbiasis (einzellige Darmparasiten (Amöbenruhr)) und Giardiasis (einzellige Darmparasiten). Während des Herbstes 1981 wurden die ersten Fälle opportunistischer Infektionen, die mit einer Immundefizienz assoziiert waren, unter männlichen und weiblichen intravenös Drogenabhängigen in New York und unter haitianischen Einwanderern in Miami beobachtet. Weiterhin kamen zahlreiche Berichte über idiopathische (Ursache nicht bekannt), persistierende, generalisierte Lymphadenopathie unter homosexuellen Männern bei den CDC an. Klinische Manifestationen schlossen bei vielen Patienten Müdigkeit, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Lebervergrößerung und Milzvergrößerung ein. Die meisten hatten eine Vor-

geschichte einer Benutzung von Freizeitdrogen (Amyl-Nitrate) und häufigen sexuell übertragenen Infektionen. Die Untersuchung der Immunfunktionen zeigte, daß viele dieser Patienten Abnormalitäten bei den T-Lymphozyten hatten (Umkehrung des normalen T-Helfer-/T-Suppressorzell-Verhältnisses und fehlende immunologische Antwort gegenüber Sensibilitätstesten der Haut) in Übereinstimmung mit AIDS. Einige Patienten mit generalisierter Lymphadenopathie entwickelten später Kaposi Sarkome oder eine opportunistische Infektion. Im Januar 1982 waren den CDC 216 AIDS-Fälle berichtet worden, 88 mit letalem (tödlichem) Ausgang. Während des Winters 1982 wurde von ersten AIDS-Fällen in Hämophilen berichtet. In den 14 Fällen, die seither aufgetreten sind, gab es keinen Beleg für einen anderen Risikofaktor, der mit AIDS assoziiert ist (wie z. B. Homosexualität, intravenöser Drogengebrauch). In vielen dieser Patienten nimmt die Krankheit einen kurzen Verlauf mit frühem Tod durch opportunistische Infektionen (kein Fall eines Kaposi Sarkoms war unter den hämophilen AIDS-Patienten). Die meisten hatten eine schwere Hämophilie und benötigten große Mengen Faktor VIII-Konzentrat. Alle hatten Abnormalitäten der zellulären Immunität, die für AIDS charakteristisch sind. Weil AIDS-Patienten partiell immunsupprimiert erscheinen, bevor sie die Krankheit entwickeln, vermuteten einige Forscher, daß die in diesen Patienten gesehenen opportunistischen Infektionen in Gegenwart eines überladenen oder erschöpften Immunsystems auftreten. Sowohl Homosexuelle als auch Drogenabhängige gehen gewissen Praktiken nach, die einen deutlichen Einfluß auf die Immunfunktion haben. Drogenabhängige erwerben sich charakteristischerweise zahlreiche Infektionen durch Tauschen der Nadel mit anderen. Weiterhin sind sie kontinuierlich antigenen Kontaminanten in den Straßendrogen ausgesetzt. Viele Homosexuelle benutzen ebenfalls kontaminierte Drogen einschl. Amyl-Nitrate, die dafür bekannt sind, einen gewissen Grad der Immunsuppression zu verursachen. Dieses Risiko haben sie zusätzlich zu dem Risiko multipler Infektionen. Es wurde auch vermutet, daß konstante Exposition gegenüber Sperma vieler Sexualpartner eine Immunsuppression provozieren kann. Injektion von Sperma in Labortiere ergab eine deutliche humorale (auf Antikörperproduktion beruhende) Immunantwort und eine zelluläre Immunsuppression. Analverkehr, der häufig zu kleinen Verletzungen ano-rektaler (den After und Enddarm betreffend) Blutgefäße führt, kann eine direkte Passage von Sperma in die Blutbahn ermöglichen mit nachfolgenden Auswirkungen auf das Immunsystem. Hämophile sind ebenfalls ständig einer schweren Antigenbeladung ausgesetzt wie auch häufigen Infektionen. Anti-Hämophilie-Faktor-(AHF)Konzentrat, das in der Mehrzahl der Hämophilie-Patienten die Behandlung der Wahl darstellt, wird von gepooltem Plasma von 2 000 bis 5 000 Spendern hergestellt. Die Behandlung mit AHF-Konzentrat ist assoziiert mit einer hohen Erkrankungsrate an Zytomegalie-Virus-Infektionen, Hepatitis B und Hepatitis Nicht A/Nicht B. Erhöhte Spiegel an Immunkomplexen, Milzvergrößerung und chrononische Lebererkrankung sind ebenfalls gewöhnliche Probleme in dieser Population. Das Vorkommen zahlreicher AIDS-Fälle unter Haitianern scheint nicht in Übereinstimmung mit der Theorie der Immunüberladung zu sein. Nachforschungen über die medizinische Vorgeschichte und den Lebensstil haitianischer Patienten, die AIDS erworben haben, konnten keine Anhaltspunkte für multiple Infektionen, Drogenabhängigkeit, Homosexualität oder Exposition gegenüber einer massiven antigenen Beladung zu Tage fördern. Das Stigma, das der Homosexualität und dem Drogenmißbrauch in der haitianischen Kultur anhaftet, ist Grund genug zu glauben, daß die Informationen, die diese Patienten liefern, nicht zuverlässig sein könnten. Weiterhin könnten viele vor den amerikanischen Beamten aus Angst vor Deportation Informationen zurückgehalten haben. Ob die haitianischen Patienten Eigentümlichkeiten in ihrer Umgebung oder in ihrem Verhalten haben, die sie dem Risiko, AIDS zu erwerben, aussetzen, bleibt unklar. Die andere Möglichkeit ist — wie viele Forscher von Anfang an argumentiert haben —, daß AIDS eine infektiöse Erkrankung ist, die vielleicht durch einen mutierten Virusstamm verursacht wird, der bereits in der Patientengruppe vorhanden war, die initial von diesem Syndrom betroffen wurde. Die Ausbreitung der Erkrankung unter Homosexuellen und Drogenabhängigen könnte durch sexuelle oder parenterale (intravenöse) Übertragung erklärt werden. Diese Hypothese liefert auch eine Verbindung zu den Haitianern: Haiti ist ein beliebtes Freizeitdomizil unter amerikanischen Homosexuellen. AIDS kam offensichtlich auf der Insel zur gleichen Zeit ans Tageslicht als es in den Vereinigten Staaten erschien. Wenn AIDS tatsächlich übertragbar ist, scheint es möglich, daß ein Amerikaner die Erkrankung während eines Urlaubs auf der Insel erworben hat, oder daß er es in die Insulaner hineingetragen hat. Das kürzliche Auftreten von mehreren Fällen in Zaire, in Äquatorialafrika, kann möglicherweise zu den häufigen Pilgerfahrten zurückverfolgt werden, die von Haitianern in dieses Land unternommen werden. Zaire ist das Vaterland vieler Einwohner von Haiti. Eine infektiöse Ätiologie (Ursache) würde auch die Verbindung zu den hämophilen Patienten erklären. Homosexuelle sind aktive Blutspender sowohl bei Blutbanken mit freiwilligen Spendern als auch bei kommerziellen Plasmapheresezentren die die Hauptmasse der Produkte zubereiten, die für die Behandlung der Hämophilen benutzt werden. Weitere Belege, die ein im Blut vorhandenes Pathogen (Krankheitserreger) implizieren, kamen kürzlich ans Licht. Die CDC untersuchen gerade mehrere Fälle von AIDS, die sich nach Bluttransfusionen in Individuen entwickelt hatten, die zu keiner bekannten Risikogruppe gehören. Bemerkenswert unter diesen Fällen ist, daß ein Kind mit Rhesusinkompatibilität eine zelluläre Immundefizienz und opportunistische Infektionen entwickelte, nachdem es während eines einmonatigen Hospitalaufenthaltes nach seiner Geburt mehrmals Transfusionen erhalten hatte. Die Blutprodukte, die es erhalten hatte, waren von 19 Spendern gepoolt, von denen ein zum Zeitpunkt der Spende gesunder homosexueller Mann 8 Monate später AIDS entwickelt hatte. Das Kind starb im Alter von 20 Monaten an multiplen Infektionen. Daß AIDS sexuell übertragen werden kann, wurde erstmals 1982 vermutet, als der sogenannte Los Angeles Cluster (Haufen von homosexuellen Männern, die alle

AIDS hatten) entdeckt worden war. Alle hatten sexuellen Kontakt mit jedem anderen innerhalb der fünf Jahre, in der sie die Krankheit erwarben. Die CDC waren nachfolgend in der Lage, Verbindungen der homosexuellen AIDS-Patienten untereinander in 10 verschiedenen Städten aufzuspüren. Eine andere Studie lieferte Belege dafür, daß die Übertragung von AIDS durch heterosexuellen Kontakt möglich ist. Carol Harris und Mitarbeiter ermittelten die regulären Sexualpartner von sieben heterosexuellen männlichen Patienten mit AIDS, die an ihrem Zentrum behandelt worden waren. Keine der Risikofaktoren, die mit AIDS assoziiert sind, konnten in irgendeiner der sieben Frauen dokumentiert werden. In einer Frau manifestierte sich AIDS durch Gewichtsverlust, generalisierte Lymphadenopathie, orale Candidiasis, Pneumocystis-carinii-Pneumonie und immunologische Veränderungen, die für AIDS charakteristisch sind. Eine andere Patientin hatte persistierende generalisierte Lymphadenopathie, Lymphopenie und abnormale T-Lymphozytenfunktionen. Vier der anderen fünf Patientinnen zeigten einige der klinischen immunologischen oder viralen Charakteristika, die mit AIDS assoziiert sind. Die ersten Kandidaten, die als mutmaßliches AIDS-Agens vorgeschlagen wurden, waren Epstein-Barr-Virus und Zytomegalie-Virus, die häufig im Serum von AIDS-Patienten und vielen Individuen, die zu den Risikogruppen gehören, isoliert worden waren. Vor kurzem wurde als ein wahrscheinlicher Verdächtiger das menschliche T-Zell-Leukämievirus (HTLV) vorgeschlagen. In vier in letzter Zeit durchgeführten Studien in den Vereinigten Staaten und Frankreich wurde herausgefunden, daß wenigstens 25 % von 75 untersuchten AIDS-Patienten und 23 Patienten mit generalisierter Lymphadenopathie Antikörper gegen HTLV hatten, im Vergleich zu 1 % von 81 passend ausgewählten gesunden homosexuellen Kontrollpersonen. Weiterhin wurden HTLV Provirus-Sequenzen von T-Lymphozyten von zwei AIDS-Patienten isoliert. In einer in Frankreich durchgeführten Studie wurde ein HTLV-Stamm von zwei Patienten mit persistierender Lymphadenopathie isoliert, der zu keinem der zuvor beschriebenen Retrovirustypen gehört. In einem anderen Patienten, der ebenfalls dem Risiko unterlag, AIDS zu entwickeln, wurden Belege für eine Infektion mit diesem Virus ebenfalls entdeckt. Eine möglicherweise wichtige Entdeckung bei diesen Studien war die höhere Inzidenz (Erkrankungsrate) von nachweisbaren HTLV-Infektionen bei Patienten mit persistierender Lymphadenopathie als in solchen mit offensichtlichem AIDS. Robert Gallo, einer der Forscher hat vermutet, daß dies den Rückgang an zirkulierenden T-Lymphozyten reflektieren könnte, der mit klinischem AIDS assoziiert ist. Gallos Arbeitsgruppe konnte virale DNA in zwei Patienten isolieren. In Proben, die zwei Monate später entnommen wurden, konnte keine Provirus-Sequenz mehr identifiziert werden. Wie auch immer, HTLV-Antikörper konnten nach wie vor nachgewiesen werden. **Das HTLV-Virus ist bekannt dafür, mit maligne transformierten (bösartig umgewandelten) T-Lymphozyten assoziiert zu sein, und wurde mit seltenen Formen von T-Zell-Lymphomen und T-Zell-Leukämien der Haut (Sézary-Syndrom) in Verbindung gebracht. Ein ähnliches Retrovirus wird mit Katzenleukämie in Verbindung gebracht, die häufig mit Lymphopenie (Reduzierung der Lymphozyten) und tiefgreifenden Immunsuppressionen, die aus T-Lymphozyten-Veränderungen resultieren, charakterisiert ist.** Interessanterweise ist HTLV endemisch in der Karibik und in Äquatorialafrika, Regionen, die als mögliche Orte von AIDS-Fällen genannt wurden. Man ist versucht zu spekulieren, daß die hohe Inzidenz des Kaposi Sarkoms in Tansania, Nigeria und anderen Ländern Äquatorialafrikas auf einen bestimmten HTLV-Stamm zurückverfolgt werden könnte. Es ist nicht nachgewiesen, ob afrikanische Kaposi Sarkom-Fälle mit Immundefizienz assoziiert sind. Gegen diese Hypothese spricht das Vorkommen von HTLV ohne Assoziation mit Kaposi Sarkomen oder opportunistischen Infektionen in anderen Teilen der Welt, auffällig insbesondere in Japan. Einige Forscher haben vermutet, daß die Empfänglichkeit gegenüber den T-Zell-suppressiven Effekten des Virus von genetischen und Umweltfaktoren abhängig sein könnte. Gegenwärtig gibt es keinen harten Beweis, daß HTLV das ursächliche Agens von AIDS ist, vielmehr könnte es eine opportunistische Infektion sein, die mit dem Syndrom assoziiert ist. Wenn AIDS in der Tat eine Infektionskrankheit ist, scheint sie nicht besonders kontagiös (ansteckend) zu sein. Eine große Anzahl medizinischen Personals hat AIDS-Patienten behandelt, seit diese Erkrankung erstmals 1979 zu Tage trat. Obwohl die Vorsichtsmaßnahmen, die von den CDC für den Umgang mit AIDS-Patienten vorgeschrieben wurden, erst kürzlich eingeführt wurden, konnten bei Angestellten des Gesundheitswesens keine AIDS-Fälle direkt auf Patientenkontakt zurückgeführt werden. Dies läßt ein Infektionsmuster vermuten, das recht unterschiedlich ist von dem der Hepatitis B oder anderen Pathogenen (Erregern), die im Blut oder Speichel vorkommen. Die Belege dafür, daß AIDS durch Blutprodukte übertragen werden kann, bleiben inkomplett. Auf weniger als 10 Fälle mit einer möglichen Verbindung zu Transfusionen ist man bis heute gestoßen, trotz 10 Millionen und mehr Transfusionen jährlich. Mit Blick auf die relativ niedrige Infektiosität des mutmaßlichen AIDS-Agens und die seltsame Epidemiologie der Erkrankung, scheint es ebensogut möglich, daß die Erkrankung nur in Erscheinung tritt bei Anwesenheit bestimmter prädisponierender Faktoren. Diese könnten vorhergehende Immunsuppressionen beinhalten, wie es in männlichen Homosexuellen, Drogenabhängigen und Hämophilen festgestellt wurde, und bei Neugeborenen die Unreife des Immunsystems. Die Ausprägung der Erkrankung könnte auch von genetischen und Umweltfaktoren abhängen, was die Erkrankungsfälle in Haiti möglicherweise erklären könnte. (Redaktionelle Anmerkung: Unlogische Argumentationskette. Bei der angeblich geringeren Infektiosität im Vergleich zur Hepatitis B wird die lange Inkubationsperiode bei AIDS nicht berücksichtigt. Immunsuppression als prädisponierender Faktor wird bei der CDC-AIDS-Definition ausdrücklich ausgeschlossen. Die beobachteten geringen Immunsuppressionen bei Hämophilen, Homosexuellen und Drogenabhängigen waren, da diese Gruppen auch schon vor dem Auftreten von AIDS existierten, schon immer entsprechend vorhanden, ohne daß AIDS auftrat. Weiter ist unwahrscheinlich, daß in den verschiedensten

Teilen der Welt, wo AIDS auftritt, die unterschiedlichsten prädisponierenden Faktoren (Homosexualität, Hämophilie, genetische Prädisposition, Umweltfaktoren) immer zu dem gleichen Ergebnis führen sollten, ohne daß dem eine gemeinsame Ursache zugrunde liegt). Charakteristika der Gewebeverträglichkeit (Transplantationsantigene) könnten ebenfalls die Empfänglichkeit von AIDS beeinflussen. Eine große Studie über die genetischen und immunologischen Charakteristika von AIDS-Patienten, die gegenwärtig am New York Blood Center durchgeführt wird, hat gezeigt, daß ungefähr 50 % der männlichen homosexuellen AIDS-Patienten mit Kaposi Sarkom, HLA-DR 5 positiv sind, verglichen mit 20 % der normalen Bevölkerung (HLA-DR 5 ist ein Gewebeverträglichkeitsantigen). Schließlich könnte massive langdauernde Exposition (durch mehrfache Transfusionen oder monogamen heterosexuellen Kontakt) gegenüber dem Agens in einigen Fällen die Krankheit ebenfalls induzieren. Es bleibt auch die Möglichkeit, daß die Inzidenz (Neuerkrankungsrate) höher ist, als sie zu sein scheint, da einige Individuen eine subklinische Form der Erkrankung entwickeln und sich wieder von ihr erholen können. Klinische und epidemiologische Erfahrungen lassen vermuten, daß die Inkubationsperiode zwischen der initialen Exposition gegenüber dem mutmaßlichen infektiösen Agens und der Manifestation von Symptomen von neun bis 22 Monaten reicht. Einmal exponiert, könnten asymptomatische Individuen in der Lage sein, die Erkrankung viele Monate vor dem Auftreten von klinischen Zeichen der Erkrankung zu übertragen. Das Fehlen von gesicherten Informationen in bezug auf die Ätiologie (Ursache) von AIDS und seine mögliche Übertragung durch Blut hat eine erhebliche Kontroverse darüber aufgeworfen, welche Maßnahmen getroffen werden müssen, um der Verbreitung der Erkrankung durch Blutprodukte vorzubeugen. Um diese Angelegenheit zu untersuchen, haben die CDC im Januar ein ad hoc advisory committee einberufen. Im Komitee waren Repräsentanten der CDC-AIDS-Sondergruppe, des amerikanischen Nationalen Roten Kreuz, der amerikanischen Vereinigung der Blutbanken, der nationalen Institute of Health (dem Gesundheitsministerium unterstellte Forschungseinrichtung), der nationalen Schwulen-Sondergruppe und der National Hemophilia Foundation (Hämophilenvereinigung) vertreten. Obwohl unterschiedliche Meinungen über die Größe des Problems zum Ausdruck kamen, gab es einen breiten Konsens, daß die effektivste Maßnahme, um die Verbreitung des AIDS-Agens durch Blutprodukte zu verhindern, die Ausschaltung betroffener Individuen oder von Mitgliedern der Hochrisikogruppen vom Spenderpool darstellt. Idealerweise würde dies die Entwicklung eines schnellen, leicht durchführbaren Testes für einen spezifischen AIDS-Marker erfordern. Bei Abwesenheit eines spezifischen Markers ist die zweite Wahl, einen Surrogat-Marker zu finden, der in der großen Mehrzahl der AIDS-Patienten oder derer mit Risiko, die Krankheit zu entwickeln, nachweisbar ist. Immunologische Studien der CDC lassen vermuten, daß ein guter Kandidat, der Nachweis von Antikörpern gegen das Hepatitis B-Virus Core-Antigen (Anti-HBc) ist. Blutbanken testen routinemäßig potentielle Spender auf Oberflächenantigen von Hepatitis B-Virus, das als ein Marker für eine aktive Infektion angesehen wird. Anti-HBc bleibt noch lange nach der Erholung von akuter Hepatitis im Serum erhöht und könnte ein besserer Marker sein, um infizierte Individuen zu identifizieren. In der Studie der CDC ergab der Test in mindestens 90 % der AIDS-Patienten verschiedener Risikogruppen ein positives Resultat. Auch in 80 % der Personen mit persistierender Lymphadenopathie waren die Ergebnisse positiv. Im Gegensatz dazu waren die Ergebnisse in 95 % der Individuen, die in einer Blutbank zum ersten Mal Blut spendeten, negativ. Kritiker dieses Surrogat-Testes haben seine Zuverlässigkeit in Frage gestellt und darauf hingewiesen, daß 5 % der Normalbevölkerung für Anti-HBc positiv sind. Die Einführung einer Routinetestung für diesen Antikörper als Marker für AIDS könnte eine Welle der Hysterie unter potentiellen Spendern in Gang setzen. Darüber hinaus gibt es nur einen kommerziellen Hersteller, der gegenwärtig Anti-HBc-Kits produziert. Die Kosten der Erweiterung der Ausstattung mit Reagenzien und der Etablierung in der Routine der Blutbanken könnte nicht gerechtfertigt sein im Sinne der Effizienzrate des Testes. Jedoch, die Möglichkeit wird untersucht. Die Suche nach anderen Markern wird fortgesetzt. Thymosin, Makroglobuline und Interferon befinden sich im Forschungsstadium. Antikörper gegen HTLV werden ebenfalls als potentielle Marker untersucht. Eine andere Strategie, die vorgeschlagen wurde, um das AIDS-Agens aus dem Blutpool zu eliminieren, ist zu verlangen, daß alle Personen aus Hochrisikogruppen sich selbst während der Blutspende identifizieren. Die Angemessenheit dieser Politik wurde aus ethischen Gründen bestritten, besonders deutlich von Gruppen, die die homosexuelle Gemeinschaft repräsentieren. Die Effizienz einer solchen Politik wurde ebenfalls in Frage gestellt, insbesondere im Hinblick auf finanzielle Entlohnungen, in Verbindung mit Spenden in kommerziellen Plasmapheresezentren. Trotzdem haben seit dem Januarmeeting der CDC alle Hersteller von Produkten für Hämophilie-Patienten eine Politik eingeführt, zu verlangen, daß Plasmapheresespender ein Formular unterschreiben, daß sie keiner Risikogruppe angehören, die AIDS erwerben oder übertragen kann (Homosexuelle, Haitianer, Drogenabhängige). Es wurde empfohlen, daß autologe Bluttransfusionen (Eigenblutspenden) häufiger als Alternative zu Fremdbluttransfusionen in Erwägung gezogen werden sollten, insbesondere bei wählbaren chirurgischen Maßnahmen. Im März bat Edward Brandt, Assistant Secretary for Health im U.S. Department of Health and Human Services das Buereau of Biologics, Methoden auszuarbeiten, um Risikospender vom Spenderpool auszuschließen. Es wird nun verlangt, daß Hochrisikospender gefragt werden, sich selbst von der Blutspende zurückzuziehen. Ausbildungsprogramme wurden in Spendezentren initiiert. Von allen Gruppen, die von AIDS betroffen werden, sind die Hämophilen klarerweise diejenigen, die am dringendsten Schutzmaßnahmen benötigen. Bei den z. Z. gegebenen Methoden der Zubereitung von Produkten, die in der Behandlung von Hämophilen benötigt werden, haben diese Individuen buchstäblich keine andere Option, als mit einer Form der Therapie fortzufahren, die mit dem Risiko, AIDS zu erwerben, assoziiert ist.

Das offensichtliche Risiko, das mit dem Gebrauch von Anti-Hämophilen-Blutprodukten assoziiert ist, ist eine besonders verheerende medizinische Ironie. Vor der Einführung von diesen Produkten Ende der 60er Jahre wurden Hämophile durch ihre Krankheit regelrecht verkrüppelt, unfähig, den meisten normalen Aktivitäten nachzugehen. Die Verfügbarkeit von Anti-Hämophilen-Faktor-Konzentrat revolutionierte die Behandlung von hämophilen Patienten. Diese Präparationen, die in einem ambulanten Behandlungsprogramm regelmäßig selbst zugeführt werden können, erlaubten sogar Patienten mit schwerer Hämophilie, ein nahezu normales Leben zu führen. Das Risiko, das mit der Zuführung von Plasma vieler Spender verbunden ist, war schon lange der Grund für Bedenken in der Behandlung Hämophiler, primär wegen der hohen Neuerkrankungsrate an Infektionen, die durch Blut übertragen werden. Bis jetzt überwogen die Vorteile der Therapie diese Risiken. Wie auch immer, zwei neuere Studien an gesunden Hämophilen haben gezeigt, daß viele Patienten (zwischen 30 und 70 %) T-Zell-Immundysfunktionen zeigen, die mit AIDS assoziiert sind. Ob diese Befunde nahe legen, daß einige dieser Patienten klinisches AIDS entwickeln, ist nicht klar. Im Rahmen zweier Studien wurde eine höhere Inzidenz (Neuerkrankungsrate) an serologischen Abnormalitäten der Immunregulation in Patienten gefunden, die AHF-Konzentrate benutzten, im Vergleich zu solchen, die mit Kryopräzipitaten behandelt wurden. Kryopräzipitate, die in flüssiger Form aus dem Plasma von individuellen Spendern hergestellt werden, enthalten ungefähr 100 Einheiten Faktor VIII (eine Einheit entspricht der Aktivität, die in einem ml normalen Plasma enthalten ist) und werden im allgemeinen benutzt, um Blutungsepisoden in Patienten mit milder Hämophilie A zu kontrollieren. Sie können nicht zur Behandlung der selteneren Hämophilie B benutzt werden, weil sie keinen Faktor IX enthalten. Kryopräzipitate sind für die Heiminfusionstherapie weniger praktikabel, weil sie in gefrorenem Zustand gelagert werden müssen. AHF (werden aus Plasma von 2 000 bis 5 000 Spendern hergestellt) werden im Gegensatz dazu als lyophilisiertes Pulver hergestellt, wobei jedes Fläschchen 200 bis 12 000 Einheiten Faktor VIII enthält. Faktor IX-Präparationen, die 500 bis 1 000 Einheiten pro Fläschchen enthalten, sind ebenfalls verfügbar. Einige Forscher haben vermutet, daß die niedrigere Inzidenz (Neuerkrankungsrate) von abnormalen Immunfunktionen in Patienten, die mit Kryopräzipitaten behandelt werden, das Muster der Benutzung dieser Blutprodukte reflektiere. Diese Patienten benötigten im allgemeinen weniger häufig eine Behandlung und sind konsequenterweise den Blutkomponenten von relativ wenigen Spendern ausgesetzt. Jüngste Studien lassen vermuten, daß die regelmäßige Behandlung mit Kryopräzipitaten mit Dosen, die äquivalent sind mit denjenigen, die mit Immunirregularitäten bei AHF-Benutzern assoziiert sind, ähnliche T-Lymphozytenabnormalitäten hervorrufen. Da die Vor- und Nachteile von Kryopräzipitaten gegenüber AHF-Konzentraten kontrovers bleiben, hat die nationale Blutervereinigung nur vorläufige Änderungen in der Behandlung hämophiler Patienten vorgeschlagen. Es wird empfohlen, daß Kryopräzipitate zur Behandlung von neugeborenen Kindern und Kindern unter 4 Jahren, neuidentifizierten Hämophilen, die nie zuvor mit AHF-Konzentraten behandelt worden waren, und Patienten mit klinisch milder Hämophilie, die nur selten eine Behandlung benötigen, benutzt werden sollen. Ähnliche Richtlinien sollten bei Patienten mit Faktor IX-Mangel befolgt werden, die mit frischgefrorenem Plasma anstelle von Konzentraten behandelt werden können. DDAVP, ein Mittel, das den Faktor VIII-Spiegel in Patienten mit mehr als 10 % Faktor VIII-Aktivität substantiell anheben kann, sollte, wenn möglich in Patienten mit milder bis mittelschwerer Hämophilie A benutzt werden. Die Nationale Hämophilen-Vereinigung drängt auf die schnelle Beseitigung von potentiellen AIDS-Trägern aus dem Spenderpool. Andere Empfehlungen beinhalten die Einrichtung von kurzfristigen Forschungsanstrengungen, um die Sicherheit von Anti-Hämophilen-Blutprodukten zu erhöhen, in dem ihre Infektiosität reduziert wird. Es wurde vorgeschlagen, eine Abschätzung der Durchführbarkeit der Fraktionierung und Verarbeitung von Plasma aus kleinen Spenderpools vorzunehmen. Hersteller wurden auch gedrängt, ihre Anstrengungen zur Herstellung von Gerinnungsfaktor-Konzentraten mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie zu beschleunigen. AIDS hat bereits einen substantiellen Einfluß auf den Fluß der Blutprodukte genommen. Obwohl homosexuelle Männer, von denen viele zuvor aktive Spender waren, nun verpflichtet sind, sich selbst von der freiwilligen Blutspende auszuschließen, taten dies viele von ihnen bereits vor dem März 1982 auf Grund eigener Entscheidung. Es kam auch zu einem Rückgang der Spenden der übrigen Population, reflektierend vielleicht irrationale Ängste über jeden Kontakt mit Blutprodukten oder damit verbundenen Gerätschaften. Folglich entwickelte sich kürzlich eine Blutverknappung in New York-City. Der laufende Trend hin zur Benutzung von Kryopräzipitaten wird ebenso unzweifelhaft seinen Zoll an den Nationalen Blutressourcen fordern. Der durchschnittliche Hämophilie A-Patient benötigt ungefähr 40 000 Einheiten Faktor VIII jährlich. Um diese Menge in Form von Kryopräzipitaten einer großen Anzahl Patienten zur Verfügung zu stellen, wird schließlich die Kapazität der Blutbanken überlasten. Kommerzielle Plasmapheresezentren in den USA liefern einen substantiellen Prozentsatz der Blutprodukte, die in vielen Ländern, vor allem auch in Europa, benutzt werden. Die Länder des gemeinsamen Marktes wurden kürzlich erschüttert durch das Auftreten einiger weniger AIDS-Fälle in Frankreich und Spanien, die mit Hämophilie assoziiert waren. Die Regierungen dieser Länder beginnen nun, den internationalen Fluß von Blutprodukten zu untersuchen. Interessanterweise gab es keine hämophilie-assoziierten AIDS-Fälle in Deutschland, trotz einer größeren Population an Hämophilen und einem größeren Verbrauch von Anti-Hämophilie-Blutprodukten. Drei mögliche Mechanismen, die für die Induktion von AIDS durch Blut und Blutprodukte verantwortlich sein könnten, wurden vermutet: 1. Ein mutmaßliches infektiöses Agens, das passiv durch Blut übertragen wird; 2. Immuninkompetenz nachfolgend auf multiple Transfusionen könnten einen fruchtbaren Boden liefern für die Expression eines infektiösen Agens; schließlich könnte in Abwesenheit irgendeines ursächlichen Pathogens

wiederholte Exposition mit transfundierten Antigenen einen Status der Immuninkompetenz induzieren, der den Empfänger für opportunistische Infektionen prädisponiert. Diese Hypothese wirft mehrere offensichtliche Fragen auf, die notwendigerweise gestellt werden müssen: 1. Wie hoch ist das tatsächliche Risiko, nach einer Bluttransfusion AIDS zu erwerben? Prospektive Studien an ausgewählten transfundierten Populationen sind nötig, diese Frage zu untersuchen. 2. Welche, wenn überhaupt, sind die spezifischen Immundefekte, die durch Transfusionen induziert werden? 3. Stellen die T-Lymphozyten-Abnormalitäten, die bei vielen hämophilen Patienten festgestellt worden sind, ein Prodromalstadium von AIDS dar oder ein damit nicht verwandtes Epiphänomen? 4. Welches ist der natürliche Verlauf der Immundefekte, die mit persistierender generalisierter Lymphadenopathie assoziiert sind? Führt dieses klinische Bild ohne Unterschied zu AIDS, oder ist es reversibel? Welche Faktoren bestimmen das Resultat? 5. Gibt es identifizierbare Wirtscharakteristika, die einige Individuen für AIDS mehr empfänglich machen als andere? 6. Kann die Übertragung von AIDS durch Blutprodukte auf identifizierbare Spendercharakteristika zurückgeführt werden? Wenn sich AIDS als eine Infektionskrankheit erweist, die auf gesunde Individuen durch die Infusion von Blutprodukten übertragen werden kann, hängt die Entscheidung, größere Veränderungen in der Blutbankpolitik einzuführen, von unserer Fähigkeit ab, Träger zu identifizieren. Die vorgeschlagenen Veränderungen könnten die Einrichtung eines Lagernetzwerkes für Blutprodukte zur autologen Transfusion beinhalten. Das begrenzte Reservoir an Blutprodukten, das für Fremdtransfusionen und für die Produktion von Reagenzien, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen benötigt werden, könnte dann von einem kleinen Pool an sorgfältig untersuchten Spendern gewonnen werden. Wegen der Größe eines solchen Projektes meint man in vielen Bereichen, daß unsere Hauptanstrengungen mehr darauf gerichtet sein sollten, einen spezifischen Marker für AIDS zu finden, als sich in einer hastigen Reorganisation des Blutbanksystems zu engagieren. Angemessene Aktionen können nur entstehen, wenn Regierungsstellen, Blutbanken und individuelle Forscher einen Konsens erreichen, der gemeinsame Anstrengungen ermöglicht, um die Ursache von AIDS und den wahren Schrecken, den diese Erkrankung der Öffentlichkeit auferlegt, zu erhellen. (Redaktionelle Anmerkung: Die letzten drei Absätze der Arbeit enthalten keine inhaltlich relevanten Aussagen. Die vom Autor angeführte selektierte Literatur zur weiteren Lektüre enthält u. a. die Arbeit von Barré-Sinoussi et al. über die Isolierung eines T-lymphotropen Retrovirus von einem Patienten mit AIDS-Risiko, Science 220, 868, 1983.)

(89) 1983-09, MMWR, 32/35; 457—464. **Bewertung des immunotoxischen (Immunsystem-schädigenden) Potentials von Isobutyl-Nitrat.**
Anfängliche epidemiologische Studien deuteten darauf hin, daß Inhalationsdrogen wie Amyl-Nitrat, Isobutyl-Nitrat und Butyl-Nitrat Risikofaktoren für AIDS sein könnten. Da das immunotoxische Potential dieser Drogen unbekannt war, haben die CDC die immunotoxische Wirkung einer der kommerziell am weitesten verbreiteten Inhalationssubstanzen (Isobutyl-Nitrat) untersucht und bewertet. Labormäuse wurden der Substanz 6 1/2 Stunden täglich an fünf Tagen der Woche für drei, sieben, 13 oder 18 Wochen in Konzentrationen von 20, 50 und 300 Teilen pro Liter ausgesetzt. Verschiedene immunologische Parameter, wie bei AIDS-Patienten üblich, wurden erhoben. Am Ende des Versuchs wurden die Tiere getötet und grob- und feingeweblich untersucht. Keines der Tiere, die diesen Substanzen ausgesetzt waren, zeigte irgendeinen Hinweis auf immuntoxische Reaktionen. Auf Grund dieser Studien wie auch der Tatsache, daß AIDS auch in Populationen vorkommt, die gewöhnlich keine Inhalations-Nitrate verwenden, wird vermutet, daß diese Drogen nicht für den AIDS zugrundeliegenden Defekt verantwortlich sind. Eine Rolle als Kofaktor bei einigen Erkrankungen des AIDS-Syndroms kann nicht endgültig ausgeschlossen werden.

(90) 1983-09, MMWR, 32/35; 465—467. **Aktualisierung der AIDS-Fallzahlen in den Vereinigten Staaten.**
Bis zum 2. September 1983 wurden 2 259 AIDS-Fälle gemeldet, 917 (41 %) waren gestorben. 883 (39 %) wurden 1982 gemeldet, 1 087 (49 %) bis zu dem angegebenen Datum 1983. 1 % waren Hämophilie-Patienten, 1 % waren heterosexuelle Partner von AIDS-Patienten oder solchen mit erhöhtem AIDS-Risiko, und 1 % hatten Bluttransfusionen als alleiniges Risiko. Die Verbreitung von AIDS unter den entsprechenden Risikogruppen ist in Übereinstimmung mit der Hypothese, daß AIDS sexuell bzw. weniger häufig durch kontaminierte Nadeln und Blut übertragen wird.

(91) 1983-09, The Journal of Pediatrics, 103/3; 407—410. P. R. Meyer, R. L. Modlin, D. Powars, Abteilungen für Pathologie, Dermatologie und Pädiatrie und Hämophilieprogramm, Orthopädische Klinik Los Angeles County/University of Southern California, Medical Center. **Veränderte Verteilung von T-Lymphozytensubpopulationen in Lymphknoten von Patienten mit AIDS-ähnlichem Syndrom und Hämophilie.**
Die Autoren beschreiben in dieser Arbeit abnormale Anzahl und veränderte mikroanatomische Lokalisation von T-Lymphozyten-Subpopulationen in Lymphknoten von Lymphadenopathie-Patienten mit Hämophilie. Identische Veränderungen wurden auch in homosexuellen Patienten mit Lymphadenopathie und Kaposi Sarkom gefunden, was weitere Beweise dafür liefert, daß die Immundefizienz in Patienten mit Hämophilie ein Teil des AIDS-Spektrums ist.

(92) 1983-09-08, The New England Journal of Medicine, 309/10; 583—586. N. E. Eyster, J. J. Goedert, M.-C. Poon, O. T. Preble. **Säurelösliches Alpha-Interferon: Ein möglicher präklinischer Marker für AIDS in Hämophilen.**
Viele homosexuelle Männer mit AIDS haben eine ungewöhnliche Form von Alpha-Interferon (von weißen Blutzellen, insbesondere Lymphozyten, gebildetes Protein zur Abwehr von viralen Infektionen; reguliert auch die Immunantwort) in ihrem Serum. Da Patienten mit klassischer Hämophilie, die mit Faktor VIII-

Konzentraten behandelt worden waren, ebenfalls ein hohes Risiko haben, AIDS zu entwickeln, wurde Alpha-Interferon in drei Hämophilie-Patienten untersucht und mit früheren, gelagerten Plasmaproben verglichen. In allen drei Patienten wurden permanent erhöhte Spiegel von säurelöslichem Alpha-Interferon gefunden. Bei zwei Patienten ging ein erhöhter Spiegel von zirkulierendem Alpha-Interferon dem klinischen Beginn der Erkrankung 3 bis 10 Monate voraus. In 43 von 46 unselektierten Patienten mit Hämophilie wurde kein erhöhter Alpha-Interferonspiegel festgestellt. Drei der Patienten hatten vorübergehend Erhöhungen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß säurelösliches Alpha-Interferon ein Marker ist, der zur Identifizierung von betroffenen asymptomatischen Mitgliedern von Hochrisikogruppen geeignet ist, noch bevor die Krankheit beginnt. Bei Untersuchungen von homosexuellen Männern in New York wurden hohe Serumspiegel von Alpha-Interferon bei 63 % der Männer mit AIDS, bei 29 % derjenigen, die vergrößerte Lymphknoten hatten, und bei 2 von 25 klinisch gesunden homosexuellen Männern gefunden. Diese beiden Männer hatten invertierte T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten. Nur eine von 80 untersuchten normalen Kontrollpersonen hatte nachweisbar Interferon im Serum. Das in homosexuellen Männern und Hämophilen mit AIDS gefundene säurelabile Interferon ist sehr ungewöhnlich und selten und zuvor nur von Patienten mit Autoimmunerkrankungen berichtet worden. Natürliches Alpha-Interferon besteht aus mindestens 15 verschiedenen Proteinunterklassen, deren Funktion im einzelnen nicht geklärt ist. In Kulturen von Immunzellen wie Monozyten, natürlichen Killerzellen und B-Lymphozyten konnte gezeigt werden, daß Viren und andere Mikroorganismen, die innerhalb von Zellen proliferieren (sich vermehren), potente Induktoren von Alpha-Interferon sind. Lymphozyten und andere Zellen können auf eine virale Infektion dadurch reagieren, daß sie überproportional große Mengen eines normalerweise gering produzierten Alpha-Interferons synthetisieren. Ein solcher Mechanismus kann für die endogene (im Körper, körpereigen) Produktion von säurelabilem Interferon in Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie auch in Patienten mit AIDS verantwortlich sein. Alternativ könnte die Produktion von säurelabilem Alpha-Interferon eine spezifische Antwort auf ein übertragbares AIDS-Agens sein, für das es epidemiologische Belege gibt. Diese letzte Hypothese kann jedoch nur getestet werden, wenn ein AIDS-Agens isoliert ist.

(93) 1983-09-15, Human T-Zell Leukemia/Lymphoma Viruses, Cold Spring Harbor Laboratory (1984). Vorgestellt auf dem „Meeting on Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Viruses" in Cold Spring Harbor Research Laboratories, 1983. L. Montagnier, J.C. Chermann, F. Barré-Sinoussi, S. Chamaret, et al. **Ein neues menschliches T-lymphotropes Retrovirus: Charakterisierung und mögliche Rolle in Lymphadenopathie und erworbenen Immundefizienzsyndromen.**

Einleitend beziehen sich die Autoren auf eine Veröffentlichung aus dem selben Jahr von Barré-Sinoussi et al. über die Isolierung eines T-lymphotropen Retrovirus von einem Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom. Sie berichten nun, daß sie im folgenden dieses Virus weiter charakterisieren und sie dabei zeigen können, daß es eine neue Entität darstellt, die klar unterschieden werden kann von menschlichen T-Zell-Leukämieviren (HTLV). Bis zu einem gewissen Ausmaß scheint dieses Virus **analog dem Equine Infectious Anemia Virus (EIAV)**. Das Virus zeigt einen selektiven Tropismus für T-Helferzellen und einen leichten zytopathischen Effekt in Zellen, die aktiv Virus produzieren. Die Isolierung ähnlicher Retroviren von authentischen AIDS-Fällen, einschließlich eines Hämophilie-Patienten, wird dargestellt, ebenso die Prävalenz (Durchseuchungsrate) der Infektion mit diesen Viren in Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom. Als vorläufige Terminologie schlagen die Autoren den Namen Lymphadenopathie-assoziiertes Virus 1 (LAV 1) für das Virus vor, das vom ersten Patienten mit Lymphadenopathie isoliert wurde, während sie für die Viren, die von einem AIDS-Patienten mit Kaposi Sarkom bzw. von einem Hämophilie-Patienten mit AIDS den Begriff Immundefizienz-assoziiertes Virus I und II (IDAV I, IDAV II) vorschlagen. Im Elektronenmikroskop wurden unreife Partikel gefunden, die im Begriff sind, von der Oberfläche der infizierten Zellen zu knospen, und reife Partikel mit einem kleinen dichten exzentrischen Kern. Die Morphologie der reifen Partikel ist deutlich unterschiedlich von HTLV, deren Kern im Schnitt einen Durchmesser von 92 Nanometern hat, im Vergleich zu 42 Nanometern bei den LAV. Im Gegensatz dazu ähnelt die Morphologie der reifen wie unreifen Partikel sehr stark der des tierischen Retrovirus EIAV, dessen Klassifikation innerhalb der Retrovirusfamilie noch unsicher ist. Überlicherweise sind in Retroviren die Hauptkernproteine sehr stark konserviert und man findet gemeinsame antigene Determinanten (Bindestellen für Antikörper) in Viren, die zur gleichen Subfamilie gehören. Es war deshalb überraschend, daß eine solche Homologie zwischen dem p24-Kernprotein des HTLV und dem p25-Kernprotein der Isolate von AIDS-Patienten und LAS-Patienten nicht gefunden wurde. Bei der Suche nach Homologien des LAV 1-Kernproteins mit den Kernproteinen tierischer Retroviren wurde bei keinem anderen der untersuchten Viren außer bei EIAV, eine schwache Kreuzreaktivität gefunden. Allerdings reagierten die Antikörper in den Seren von Patienten, die mit LAV 1 reagierten, nicht mit EIAV-Antigenen. Deshalb scheint die Verwandtschaft beider Viren nicht sehr eng. Schließlich zeigten vorläufige Experimente, **daß zwischen der Sequenz der Erbsubstanz von HTLV- und von LAV-infizierten Zellen keine Homologie besteht,** auch wenn unter wenig stringenten Hybridisierungsbedingungen getestet wurde. Nach Separation der T-Helferzellen (OKT4+) von den T-Suppressorzellen (OKT8+) mit Hilfe von spezifischen Antikörpern konnte gezeigt werden, daß **nur T-Helferzellen von LAV 1 produktiv infiziert werden.** Bei der Suche nach direkten zytopathischen (zellschädigenden) Effekten der Viren in T-Lymphozyten, wurden 6—7 Tage nach Infektion der Kultur sogenannte **Riesenzellen entdeckt.** Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigte, daß **diese Riesenzellen vielkernig waren, d. h. daß sie durch Verschmelzung vieler einzelner Zellen entstanden waren.** Auf der T-Zelloberfläche wurden unzählige

knospende LAV-artige Viruspartikel gefunden. Diese Riesenzellen degenerierten sehr schnell. Diese Erscheinung ist für Retroviren nicht ungewöhnlich und kann die Wirtszellfunktionen sehr stark beeinflussen. Um die Frage zu klären, ob LAV-ähnliche Viren auch von Patienten im Vollbild von AIDS kultiviert werden können, wurden Kulturen von Lymphozyten aus Lymphknoten und Blut von drei Patienten angelegt. Patient 1 war ein Homosexueller mit Kaposi Sarkom und schwerer Lymphopenie, Patient 2 war ein junger Hämophilie B-Patient mit Toxoplasmose, und Patient 3 war ein Patient mit Lungen- und Lymphknotentuberkulose und einem Lymphom. Die Resultate zeigten, daß die Viren von diesen Patienten (IDAV) ähnlich, wenn nicht identisch mit LAV 1 waren. Die Ähnlichkeiten ließen vermuten, daß alle Isolate zur gleichen Virusgruppe gehören. Eine Überprüfung der Seren des Hämophilie-Patienten ergab, daß er bereits im Juni 1981 Antikörper gegen IDAV hatte. Anzeichen von AIDS entwickelte er allerdings erst Anfang 1983. **Dies ließ eine minimale Inkubationsperiode von 18 Monaten zwischen der Virusinfektion und der Entwicklung von AIDS vermuten.** Sein Bruder, ebenfalls ein Hämophilie-Patient, der wie er Blutprodukte aus amerikanischem Plasma ab 1980 bekommen hatte, hatte ebenfalls Antikörper gegen IDAV. Ein ähnliches, wenn nicht identisches Retrovirus konnte von seinen Blutlymphozyten kultiviert werden. Bis zum damaligen Zeitpunkt war er gesund und seine Immunitätslage war normal. Um die Verteilung von LAV-verwandten Retroviren in der französischen Population zu untersuchen, wurden LAS-Patienten, AIDS-Patienten, gesunde Homosexuelle und Kontrollpersonen auf Antikörper gegen LAV 1 untersucht. **Positiv waren 22 (63 %) von 35 LAS-Patienten, 7 (17,5 %) von 40 gesunden Homosexuellen, 1 (1,9 %) von 54 gesunden Kontrollpersonen und 20 % der AIDS-Patienten.** Der niedrige Anteil an Positiven bei den AIDS-Patienten war nach Ansicht der Autoren darauf zurückzuführen, daß diese Patienten in einem sehr späten Erkrankungsstadium waren und deshalb die Antikörperproduktion gestört sein konnte. Vorläufige Resultate ergaben, daß die LAV-Infektion nicht auf die alte Welt beschränkt ist, **denn 4 Seren von kalifornischen AIDS-Patienten, die von Dr. D. Francis (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia) übersandt wurden, hatten in zwei Fällen Antikörper gegen LAV 1.** Dieser Befund wurde in zwei unabhängigen Testsystemen bestätigt. **HTLV 1-Antikörper wurden lediglich in 5 (14 %) von 35 LAS-Patienten, in einem (3 %) von 40 gesunden Homosexuellen und bei keinem der Kontrollgruppe gefunden.** In der Diskussion begründen die Autoren, daß sie schlüssige Beweise für die Existenz einer zweiten Gruppe menschlicher Retroviren gefunden haben, die sich klar von HTLV durch ihre Morphologie und ihr Hauptkernprotein unterscheiden lassen. **Weitere Unterschiede liegen in der größeren Stabilität des LAV im Vergleich zu HTLV, zumindest im Plasma, was auch erklärt, daß Viren in Blutpräparaten, die bei Hämophilen verwendet werden, mehrere Reinigungsschritte überstehen können.** Wichtig finden die Autoren auch, **daß das von ihnen entdeckte Virus im Gegensatz zu HTLV kein onkogenes Potential hat. Es gleicht vielmehr einem Pferde-Retrovirus (EIAV), mit dem es morphologische und antigene Ähnlichkeiten aufweist und das in den Tieren eine schwere lebenslängliche Infektion hervorruft, die durch Fieberausbrüche und Anämien charakterisiert ist. Jeder Fieberausbruch scheint mit dem Erscheinen einer neuen antigenetischen Variante des Virus im Bereich der Hüllproteine zu korrelieren.** Die Belege, die für die Rolle von LAV und LAV-verwandten Retroviren in Lymphadenopatie- und AIDS-Patienten von Bedeutung sind, fassen die Autoren folgendermaßen zusammen. **1. Das Virus ist anwesend in kultivierten Lymphozyten von Lymphadenopathie-Syndrom- und AIDS-Patienten in der Mehrzahl der untersuchten Fälle. 2. Das Virus vermehrt sich nur in T-Helfer (OKt4+) Lymphozyten, exakt den gleichen Zellen, die bei AIDS schwer betroffen sind.** Vorläufige Resultate zeigen, daß auch Vorläufer der T-Zellen im Knochenmark infiziert werden können. **3. Erste serologische Untersuchungen zeigen, daß die meisten der LAS-Patienten, die untersucht wurden, mit LAV-verwandten Viren infiziert sind, und daß nur eine Minorität HTL-Viren tragen** (nur Haitianer und Leute, die in Haiti gelebt haben). Eine ähnlich hohe Präsenz scheint das Virus auch in noch gesunden französischen Homosexuellen mit zahlreichen Partnern zu haben, eine Gruppe, von der angenommen wird, daß sie ein hohes AIDS-Risiko trägt. Es gibt auch erste Hinweise darauf, daß das Virus in nordamerikanischen Homosexuellen präsent ist. **4. Das Virus findet sich wahrscheinlich auch in Blut und Blutprodukten (Hämophiliefälle).**

(94) 1983-09-17, The Lancet; 680—681. D.B. Rose, J.S. Keystone. **AIDS in einer kanadischen Frau, die Prostituierte in Port-au-Prince betreut hat.**

Eine 52jährige weiße Kanadierin wurde im März 1981 wegen Fieber unbekannter Genese ins Hospital eingeliefert. Sie lebte bis 1972 in Haiti für mehr als 20 Jahre, wo sie als Nonne für die Rehabilitierung von Prostituierten in Port-au-Prince gearbeitet hat. Während ihres Aufenthaltes in Haiti wurden kein intravenöser Drogengebrauch, keine Bluttransfusionen und kein promiskuitives Sexualverhalten bekannt. **Sie verließ Haiti 1979** und hatte während ihrer Zeit dort nur einen einzigen männlichen Sexualkontakt. Im Januar 1981 bemerkte sie den Beginn von **Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und Appetitlosigkeit** und wurde in das Hospital eingeliefert. Eine offene Lungenbiopsie ergab eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Trotz Behandlung starb die Patientin. Bei der Obduktion zeigte sich, daß die Patientin zusätzlich zur Pneumocystis-carinii-Pneumonie disseminierte (im ganzen Körper ausgestreut) Herpesvirus Typ I und Zytomegalie-Virus-Infektionen hatte. Eine vorbestehende Immunsuppression war nicht erkennbar. Da sie sonst keine Risikofaktoren hatte, AIDS zu erwerben, kann vermutet werden, daß diese Erkrankung in **Haiti bereits 1979 verbreitet war, bevor die ersten Fälle bei männlichen Homosexuellen in den USA auftraten.**

(95) 1983-09-17, The Lancet; 680. A. L. Ellrodt, et al. (**Brief an die Zeitschrift**).

Die Autoren widersprechen der Hypothese von Levy und Ziegler, daß AIDS eine opportunistische Infektion sei. Sie begründen es damit, daß auch immunkompetente Menschen AIDS entwickeln können, wenn sie in Kontakt mit AIDS-Infizierten gekommen

sind, z. B. weibliche Sexualpartner von AIDS-Patienten oder Transfusionsempfänger. **Es müsse nach Ansicht der Autoren nur eine genügende Dosis des ursächlichen Agens über die richtige Route verabreicht werden, um in jedem Menschen AIDS zu induzieren.** Möglicherweise kann ein genetischer Faktor beteiligt sein, der aber nicht unbedingt mit einer erniedrigten Immunantwort in Verbindung stehen muß.

(96) 1983-10, Thrombosis and Haemostasis, 50/2; 552—556. K. Lechner, H. Niessner, P. Bettelheim, E. Deutsch, I. Fasching, M. Fuhrmann, W. Hinterberger, C. Korniger, E. Neumann, K. Liszka, W. Knapp, W. R. Mayr, G. Stingl, O. Zeitlhuber. Abteilung für Hämatologie und Blutgerinnung, 1. Abteilung für Medizin, Institut für Immunologie, Institut für Blutgruppenserologie, Abteilung für Dermatologie und Pädiatrie, Universität von Wien, Österreich. **T-Zellveränderungen in Hämophilen, die mit kommerziellen Gerinnungsfaktorkonzentraten behandelt wurden.**
Bei 46 Patienten mit schwerer Hämophilie A und 9 Patienten mit schwerer Hämophilie B wurden verschiedene immunologische Parameter untersucht. Alle Patienten waren über mehrere Jahre mit kommerziellen Faktor VIII- oder IX-Konzentraten behandelt worden. Die durchschnittliche Menge an Faktor VIII-Konzentrat, die pro Jahr für alle Patienten verabreicht wurde, betrug 40 000 Einheiten, die Menge, die für schwere Hämophilie A-Patienten aufgewendet wurde, betrug 49 000 Einheiten pro Jahr und 70 kg-Patient. Für Faktor IX betrug die durchschnittliche jährliche Menge 27 000 Einheiten pro Patient. 48 % der Patienten mit Hämophilie A hatten ein umgekehrtes T-Helfer/T-Suppressorzellverhältnis. **Die Faktor IX-Patienten hatten keine solchen Veränderungen,** obwohl das kommerzielle Faktor IX-Präparat von derselben Firma und demselben Plasmapool hergestellt worden war. Auch **Hämophilie A-Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A hatten keinerlei immunologische Veränderungen.** Bei Patienten mit klassischer Hämophilie und verändertem T4-/T8-Zellverhältnis **wurde auch eine erniedrigte absolute T-Helferzellzahl gefunden** und eine relative oder absolute Erhöhung der T-Suppressorzellen. Diese Patientengruppe hatte zusätzlich eine erhöhte Konzentration an Gesamtserumprotein sowie an IgG und IgM. Es konnte keine Beziehung zwischen der Menge an Faktor VIII-Konzentrat, die verabreicht wurde, dem Gewebsantigentyp, Antikörpern gegen Zytomegalie- und Hepatitis-Viren, Thrombozytopenie und veränderten Leberzellfunktionen hergestellt werden. **Lymphadenopathie war häufig mit einem umgekehrten T4-/T8-Zellverhältnis assoziiert.** Einige der Patienten hatten auch Trombozytopenien, einer eine schwere Trombozytopenie mit 20 000 μl (normal > 150 000). Da **bei einigen Patienten eine drastische Erhöhung der Gammaglobuline mit den T-Zellabnormalitäten assoziiert** war, wurde retrospektiv die Entwicklung der Hypergammaglobulinämie in diesen Patienten untersucht. Die Autoren stellten **in den Jahren 1979 und 1980 in 3 der betroffenen Patienten einen plötzlichen Anstieg der Gammaglobulinspiegel fest.** Eine Erhöhung der Gammaglobulinspiegel wurde auch in der Mehrzahl der asymptomatischen Patienten mit schwerer Hämophilie A, aber nicht in Hämophilie B-Patienten festgestellt. **Eine Erhöhung der Konzentration auf über 3,5 Gramm pro Deziliter war immer mit einem umgekehrten T-Zellverhältnis assoziiert.** Eine ähnlich enge Assoziation bestand zwischen der T-Zelldysfunktion und Lymphadenopathie. Die Autoren stellen fest, daß hohe Immunglobulin-G-Serumspiegel und/oder Lymphadenopathien sehr gute Parameter sind, um Patienten zu erkennen, in denen Untersuchungen der T-Zellpopulationen durchgeführt werden sollten. **Ein einziger Patient hatte ein typisches AIDS-Bild entwickelt,** bei ihm lag das T4-/T8-Zellverhältnis unter 0,5. Der Patient hatte orale Candidiasis, ulzerierende Ösophagitis, Splenomegalie, Lymphadenopathie und Episoden unerklärten Fiebers. Die Hautreaktion auf Antigene war schwer gestört. Die Autoren halten es für wahrscheinlich, daß AIDS und die immunologischen Abweichungen in asymptomatischen Hämophilie-Patienten **durch ein infektiöses Agens verursacht sein kann.** Die Diskrepanz zwischen den Befunden bei den Hämophilie A und Hämophilie B-Patienten erklären sich damit, daß möglicherweise durch den Faktorreinigungsprozeß das verantwortliche Agens bei der Herstellung von Faktor IX-Konzentraten eliminiert wird, oder daß durch Faktor VIII-Konzentrate eine höhere antigene Beladung stattfindet, die die Entwicklung der Immundefizienz erleichtert.

(97) 1983-10-01, Journal of the Canadian Medical Association, 129; 713—717. C. Tsoukas, F. Gervais, A. Fuks, et al. **Immunologische Dysfunktion in Patienten mit klassischer Hämophilie, die lyophilisierte Faktor VIII-Konzentrate und Kryopräzipitate erhielten.**
Das Vorkommen von AIDS in Patienten mit Hämophilie deutete darauf hin, daß ein infektiöses Agens, durch gepooltes Blut und Blutprodukte übertragen, hierfür verantwortlich sein könnte. Um herauszufinden, ob die Menge oder die Art der Faktor VIII-Präparationen das Risiko, einen Immundefekt zu erwerben, beeinflußt, wurden drei Gruppen asymptomatischer heterosexueller Männer untersucht: 34 mit schwerer klassischer Hämophilie, die lyophilisierte Faktor VIII-Konzentrate erhielten, 7 mit milder oder mittelschwerer Hämophilie oder von Willebrand-Erkrankung, die Kryopräzipitate erhielten, und 22 normale Männer, die als Kontrolle dienten. Immunologische Reaktionslosigkeit wurde in 68 %, 57 % und 5 % der jeweiligen Gruppe gefunden. **Die Gruppe, die mit lyophilisierten Faktor VIII-Konzentraten behandelt worden war, hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere Raten von T-Helfer/T-Suppressorlymphozyten,** schwache Reaktion der Lymphozyten auf Wachstumsfaktoren und signifikant erhöhte Serumantikörperspiegel. Obwohl einige Patienten mit klassischer Hämophilie, **die mit Kryopräzipitat behandelt worden waren,** ebenfalls immunologisch reaktionslos waren, **zeigten sie keine der sonstigen in vitro Abnormalitäten.** Die Daten zeigen, daß die Mehrheit der auf den ersten Blick immunkompetenten Patienten mit klassischer Hämophilie in vivo und in vitro Anhaltspunkte für eine reduzierte zelluläre Immunität hatten und daher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von opportunistischen Infektionen und Tumoren (z. B. Kaposi Sarkome oder Lymphome). Patienten mit Hämophilie ris-

kieren durch häufige Exposition den Erwerb von Infektionen, die durch Blut übertragen und verursacht werden. Hepatitisviren waren das hauptsächliche übertragene Agens, das diese Patienten betroffen hat. Es ist vernünftig zu postulieren, **daß ein anderes, bis jetzt noch nicht definiertes Agens durch Faktor VIII-Präparationen übertragen wird,** das für die beobachteten immunologischen Abnormalitäten verantwortlich ist.

(98) 1983-10-14, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 25/646; 93—95. **Sicheres Blut für Transfusionen.**
Bluttransfusionen sind ein seit langem bekanntes Risiko, Hepatitis zu übertragen (J. L. Dienstag, Gastroenterology, 85, 439, 1983; nicht zitiert). Aber nun sind auch viele Patienten und Ärzte von dem Risiko betroffen, daß Transfusionen auch AIDS übertragen können. 98 % der Vollblut- und Blutkomponenten, die für Transfusionen in den USA verwendet werden, stammen von freiwilligen Spendern. Das Risiko, AIDS durch Transfusionen zu bekommen, wird als niedrig eingeschätzt. Unter Millionen von Menschen, die Bluttransfusionen in den USA in den letzten Jahren bekommen haben, werden 20 Patienten von den CDC als mögliche Transfusions-AIDS-Patienten angenommen. Die meisten Fälle traten in New York, San Francisco, Los Angeles und Miami auf. Da Blut und Blutkomponenten, die **für Transfusionen benutzt werden, in derselben Region verbraucht werden, wo sie gespendet wurden,** ist das bereits geringe Risiko, AIDS durch Transfusion zu entwickeln, außerhalb dieser Bereiche wahrscheinlich noch geringer. Als Maßnahmen, das Risiko zu minimieren, werden der **Spenderausschluß** genannt, der auch von den Blutbanken praktiziert wird, die **Eigenblutspende,** ob frisch oder gefroren und **intraoperative Blutrückführung** mit Hilfe spezifischer Geräte, während gerichtete Spenden von Verwandten oder Bekannten, die von den Patienten selbst gewählt werden, ausgeschlossen werden. Die Blutbanken befürchten in diesen Fällen, daß unter dem psychischen Druck manche Spender Risiken nicht angeben. Bei der Behandlung von Hämophilen wird darauf hingewiesen, daß einige Pools von Gerinnungsfaktorkonzentraten das vermutete AIDS-Agens enthalten können, aber daß nur wenige Hämophile AIDS entwickelten, obwohl jede Charge Konzentrat zur Behandlung von mehr als 200 Hämophilen benutzt wird. **Die Erhitzung von Faktorkonzentraten kann das Risiko der Hepatitis B und der Nicht A/Nicht B-Hepatitis vermindern und könnte daher ebenfalls das Risiko von AIDS vermindern. Ein hitzebehandeltes Gerinnungsfaktorkonzentrat wurde von der amerikanischen FDA lizenziert und andere werden bald folgen. Für frisch diagnostizierte Hämophilie, milde oder mittelschwere Formen der Hämophilie, die nur gelegentlich eine Therapie benötigen, und für Neugeborene und Kinder unter 4 Jahren sollten Kryopräzipitate benutzt werden. Kryopräzipitate werden von einzelnen freiwilligen Spendern hergestellt, und man nimmt an, daß sie deshalb sicherer als Gerinnungsfaktorkonzentrate sind.** Für die Heimtherapie sind sie weniger geeignet, da sie gefroren gelagert werden müssen und bei ihrem Gebrauch mehr Handhabungen nötig sind als bei getrockneten Konzentraten. **Desmopressin (DDAVP), ein synthetisches Arzneimittel, kann die Faktor VIII-Konzentration im Serum erhöhen und kann ebenfalls für Patienten milder oder mittelschwerer Hämophilie bei der Behandlung nützlich sein.** In der Schlußfolgerung wird das Risiko, AIDS durch Bluttransfusionen zu erwerben, als sehr niedrig betrachtet und die Eigenblutspende als ein Weg bezeichnet, dieses Risiko zu vermeiden. Die Blutbanken könnten jedoch nicht in der Lage sein, sich an große Mengen autologer Spenden anzupassen.

(99) 1983-10-27, The New England Journal of Medicine, 309/17; 1057—1058. R.G.. Cable, L. Hoyer, S. Marchesi, et al. **Einfluß der Plasmaquelle auf T-Lymphozyten-Subpopulationen in Hämophilie-Patienten, die Faktor VIII-Konzentrat anwenden.**
Die Autoren beziehen sich auf die Publikation von Menitove et al. (53), die über veränderte T-Helfer-/-Suppressorzell-Raten bei Patienten berichtet hatten, die kommerzielle lyophilisierte Faktor VIII-Präparate benutzt hatten. In dieser Untersuchung wurden Patienten verglichen, die entweder kommerzielle Faktor VIII-Konzentrate oder Konzentrate von freiwilligen Spendern erhalten hatten. In beiden Gruppen wurden Veränderungen der T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten festgestellt, Unterschiede zwischen den Gruppen gab es jedoch nicht.

(100) 1983-10-29, The Lancet, 1023. D. Vittecoq, J. Modai. **Aids in einem Einwohner von Mali.**
Vorausgehende Berichte über AIDS bei Bewohnern von Zaire und dem Tschad ließen vermuten, daß Zentralafrika eine Endemiezone für das AIDS-Agens sein könnte. Die Beobachtung der Autoren von AIDS in einem Einwohner aus Mali, der nie in Zentralafrika gewesen war, deutet darauf hin, daß die epidemiologischen Grenzen des AIDS-Erregers noch nicht abgesteckt sind. Der 35jährige schwarze Mann siedelte 1973 von Mali nach Frankreich über. Er reiste sonst nirgendwo hin außerhalb Afrikas, war strikt heterosexuell und hatte keine Risiken wie Hämophilie, Transfusionen und Drogenmißbrauch. Im Mai 1981 wurde bei ihm eine Lymphadenopathie unerklärlicher Genese festgestellt. Im Juli entwickelte er eine Tuberkulose. Die spezifische immunologische Abwehrreaktion der Haut war negativ, seine T-Helfer-/-Suppressorzell-Rate lag bei 0,08. Er verstarb im Juni 1983 an einer Cryptococcus neoformans Meningitis (Pilzerkrankung des Gehirns).

(101) 1983-10-29, The Lancet; 1023. D.L. Aronson. **Pneumonietote unter Hämophilie-Patienten.**
Von 1968 bis 1979 sind in den USA 949 Hämophilie A-Patienten gestorben. In 50 % war Hämophilie A die Todesursache. Mit acht Fällen war die Hepatitis die häufigste infektiöse Todesursache. Nur einer von diesen Patienten verstarb nach 1975 nach dem Einführen von Hepatitis-Tests. Zwei Patienten hatten Candidiasis als primäre Todesursache. 66 Todesfälle standen in einem Zusammenhang mit Pneumonien von unidentifizierten Erregern. Viele dieser Pneumonie-assoziierten Todesfälle traten in der jüngeren Altersgruppe auf (red. Anmerkung: Die Altersgruppe, die auch von AIDS besonders betroffen ist). Man kann nicht von dieser retrospektiven Studie sagen, meint der Autor, ob diese Todesfälle durch Pneumo-

nie und Candidiasis den heutigen Kriterien der AIDS-Definition genügen. **Ihm scheint es möglich, daß viele der unspezifizierten Pneumonien in Hämophilie-Patienten in der Vergangenheit heute als AIDS-Fälle klassifiziert würden.** (Red. Anmerkung: Steht in Gegensatz zu Erhebungen der CDC, an anderer Stelle angeführt, die vor 1980 keine Pentamidinanforderungen für Hämophile erhalten hatten. Pneumocystis war bereits zu dieser Zeit bekannt und hätte diagnostiziert werden können. Es ist die Ansicht (keine Originalarbeit) des Herrn Aronson, die von Dr. Eibl bei der Anhörung im BGA am 14. 11. 1983 zitiert wurde, um die Existenz der AIDS-Erkrankung bzw. deren Übertragung durch Blutprodukte abzustreiten).

(102) 1983-11, MMWR, 32/46; 610—611. **AIDS in Europa.**
Bis zum 21. November 1983 wurden 2 803 Fälle in den Vereinigten Staaten gemeldet. In Europa waren insgesamt 267 Fälle gemeldet, 1983 164, 1982 67, 1981 17, 1980 10, 1979 zwei, vor 1979 sieben. Für Deutschland ein Fall vor 1979, ein Fall 1979, 1980/81 keine Fälle, 1982 sieben Fälle, 1983 33 Fälle und insgesamt 42 Fälle.

(103) 1983-11, The Journal of Pediatrics, 103; 692—695. P. S. Weintrub, M. A. Koerper, J. E. Addiego, et al. Abteilungen Pädiatrische Immunologie/Rheumatologie und Hämatologie/Onkologie, Universität von Kalifornien, San Francisco, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Kinderklinik und Abteilung Pathologie und Labormedizin, Mt. Zion Hospital und Medical Center, Oakland, Kalifornien. **Immunologische Abnormaliäten in Patienten mit Hämophilie A.**
Um den immunologischen Status von gesunden Personen mit Hämophilie A festzustellen, wurden Untersuchungen der zellulären Immunität in 21 Patienten durchgeführt, wovon 10 nur Kryopräzipitate und 11 nur Faktor VIII-Konzentrate erhalten hatten. **Die Patienten mit Kryopräzipitaten hatten eine „niedrige" T-Zell-Zahl, und Patienten mit Faktor VIII einen niedrigen T-Helfer/T-Suppressorzell-Quotienten. Beide Gruppen hatten eine verminderte Proliferationsantwort der T-Zellen auf Mitogene.** Die T-Zell-Abnormalitäten beider Patientengruppen waren nicht so stark ausgeprägt wie in Patienten mit Hämophilie und AIDS. **Die Autoren glauben jedoch, daß es möglich ist, daß ihre Patienten eine Progression der T-Zell-Abnormalitäten erleben können, und daß dies zu einer weiteren Reduktion der immunologischen Funktion führen könnte mit dem Resultat einer erhöhten Anzahl an opportunistischen Infektionen.** Die Autoren stellen fest, daß die üblichen Risikofaktoren, AIDS zu erwerben, wie Drogenmißbrauch, Homosexualität und sexuelle Promiskuität, in ihren Patienten nicht vorhanden waren. **Als mögliche Ursache,** die am meisten mit den epidemiologischen Befunden bei AIDS-Patienten übereinstimmt, sehen sie **die Infektion mit einem immunsuppressiven Agens.** Homosexuelle sind häufig zahlreichen viralen Infektionen ausgesetzt, insbesondere Hepatitis B-Virus-, Zytomegalie-Virus- und Epstein-Barr-Virus-Infektion. Alle diese Viren haben immunsuppressive Effekte und können bei Patienten zu einer abnormalen T-Helfer/T-Suppressorzell-Zahl führen. Mehrere **Wochen nach Erholung von akuter Infektion kehren diese Verhältnisse jedoch wieder auf ein normales Niveau zurück.** Da Faktor VIII-Konzentrate ein hohes Risiko besitzen, diese Viren zu übertragen (durch Poolen von tausenden von Spenden), wäre es wahrscheinlich, daß die Hämophilie-Patienten mit diesen Viren infiziert sein könnten. Die Autoren fanden jedoch **keine Korrelation zwischen abnormalen T-Zell-Verhältnissen und einer aktuellen oder abgelaufenen Infektion mit einem der bekannten Viren in ihren Patienten.** Die Autoren machen Ärzte darauf aufmerksam, die Hämophilie-Patienten behandeln, **daß asymptomatische Hämophilie-Patienten Frühsymptome der Immundefizienz haben könnten.**

(104) 1983-11-12, The Lancet; 1136. G. Williams, T. B. Stretton, J. C. Leonard. **(Brief an die Zeitschrift).**
Im Beitrag der Autoren wird auf einen Fall hingewiesen, den sie 1959 diagnostiziert und 1960 mit Pneumocystis-carinii und CMV-Infektion beschrieben haben. Die Autoren fragen, ob das bereits ein AIDS-Fall gewesen sein könnte.

(105) 1983-11-19, The Lancet; 1190. H. M. Daly, G. L. Scott. **Tödlicher AIDS-Fall bei einem Hämophilie-Patienten in Großbritannien.**
Abgesehen von einem nicht exakt definierten AIDS in einem Hämophilie-Patienten in Großbritannien 1982 mit einem Frühsymptom, ist dies der einzige definitive Hämophilie-Patient mit AIDS, der an Pneumocystis-carinii-Pneumonie gestorben ist. Er wurde mit hohen Mengen an kommerziell erhältlichem Faktor VIII-Konzentrat aus USA behandelt. Es scheint hochwahrscheinlich, daß AIDS auf diese Behandlung zurückzuführen ist.

(106) 1983-12, MMWR, 32/47; 613—615. **Aktualisierung der AIDS-Fallzahlen unter den Hämophilie-Patienten der USA.**
1982 wurden sechs Hämophilie A-Patienten mit AIDS den CDC gemeldet. Bis zum 30. November 1983 wurden 21 AIDS-Fälle unter Hämophilie-Patienten, davon 19 mit Hämophilie A und zwei mit Hämophilie-B, gemeldet. Die CDC erfuhren von weiteren sieben Fällen außerhalb der USA. In den USA wurde 1981 ein Hämophilie-Patient mit AIDS diagnostiziert, acht 1982 und 12 1983. Zwei Patienten hatten andere Risikofaktoren für AIDS. Kaposi Sarkome wurden bei keinem einzigen Hämophilie-Patient mit AIDS beobachtet. PCP war die häufigste opportunistische Infektion in hämophilen Patienten und wurde in 20 (95 %) festgestellt. Viele der Patienten hatten andere opportunistische Infektionen, hauptsächlich Schleimhautpilz (Candidiasis), Kryptokokkosis (Pilz, der normalerweise im Taubenkot vorkommt und nur bei sehr stark Immungeschwächten Lungen- und Hirnhautentzündungen verursacht), Toxoplasmosis, Histoplasmosis (Pilzerkrankung mit Hauptverbreitung in Nordamerika, die zu schweren Allgemeinerkrankungen mit bevorzugtem Lungenbefall führt) oder Infektionen mit CMV und Mykobakterium avium/intrazellulare. **Die Fälle waren über 15 Staaten verteilt. In keinem Bundesstaat lebten mehr als zwei Hämophilie-AIDS-Patienten. Im Rahmen einer großen Studie,** durchgeführt von der National Hemophilia Foundation und den CDC bei 116 Hämophilie-Behandlungszentren, **konnte**

kein einziger Fall unter Hämophilen gefunden werden, der vor September 1981 an Krankheiten gelitten hätte, die der AIDS-Definition entsprechen. Zusätzlich zu den 21 gemeldeten US-Hämophilie-Patienten mit AIDS wurde auch von einigen **Hämophilie-Patienten** berichtet, **die an möglichen AIDS-assoziierten Krankheitssymptomen litten,** ohne daß sie in die CDC-Kriterien der AIDS-Diagnose paßten. Das Krankheitsspektrum umfaßte **Lymphadenopathiesyndrom, thrombocytopenische Purpura** (eine Erkrankung, die zu spontanen punktförmigen bis flächigen Blutungen führt und durch eine Verminderung der Blutplättchen, die wichtige Gerinnungsfunktionen erfüllen (z. B. Gerinnungsfaktoren freisetzen und verletzte Gefäße verschließen) verursacht wird), und **Burkitt Lymphome** (Tumoren der weißen Blutkörperchen, durch das Epstein-Barr-Virus verursacht). **Obwohl die Ätiologie (Ursache) von AIDS unbekannt ist, deuten epidemiologische Erkenntnisse auf eine infektiöse Ursache hin. Die Möglichkeit, daß Blut oder Blutprodukte als Vehikel der Übertragung von AIDS-Hämophilie-Patienten fungieren, wird unterstützt durch das erhöhte Risiko von AIDS bei intravenös Drogenabhängigen und durch Berichte von transfusionsassoziierten AIDS-Fällen.** Hämophilie-Patienten erhalten Transfusionen von Anti-Hämophilen-Faktor oder Plasmafaktor-Konzentrate, die von **Pools von zwei bis zwanzigtausend Spendern** stammen. **Kryopräzipitate (Kältepräzipitate von Gerinnungsfaktoren, die aus kleinen Pools hergestellt werden) und Faktor-Präparate sind bekanntermaßen assoziiert mit der Übertragung mehrerer bekannter viraler Erreger, einschl. Zytomegalie-Viren, Hepatitis B-Viren und Nicht A/Nicht B- Hepatitis-Viren.** Mindestens neun hämophile AIDS-Patienten erhielten allerdings auch andere Blutprodukte in den fünf Jahren vor ihrer AIDS-Diagnose.

(107) 1983-12, MMWR, 32/48; 635—636. **AIDS in Kanada.**
Bis zum 25. November 1983 wurden dem kanadischen Laborzentrum für Krankheitsüberwachung (LCDC) 51 AIDS-Fälle gemeldet. Darunter waren zwei Hämophilie-Patienten. **Vier Kinder sind nicht in den Zahlen enthalten, da nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob ihre Krankheit auf einer angeborenen Immunschwäche beruht. Der Fall eines Kindes ist eng assoziiert mit einem Blutaustausch kurz nach der Geburt.**

(108) 1983-12-10, British Medical Journal, 287/6407; 1737—1738. P. Jones, Direktor, New Castle Haemophilia Centre, New Castle upon Tyne. **AIDS, Hepatitis und Hämophilie.**
Der Autor schreibt, daß Hämophilie-Patienten, ihre Familien und Ärzte über Spekulationen über eine mögliche Übertragung von AIDS und Hepatitis erschrocken sind. Die CDC-Definitionen für AIDS seien sehr weit gefaßt und ließen kein einzelnes ätiologisches Agens als Ursache vermuten. Solange keine diagnostischen Marker für diese Erkrankung gefunden seien, wären Begriffe wie „bestätigtes AIDS" wenig hilfreich in der Definition von etwas, was eine multifaktorielle Erkrankung sein kann. Er zitiert die Hauptrisikogruppen, wie von den CDC vorgegeben, und bemerkt, daß von den ungefähr 2 259 Fällen, die in den USA und Puerto Rico im September 1983 festgestellt wurden, einige nicht in ein spezifisches Muster hineinpaßten. Von 17 Fällen in den USA mit Hämophilie A und Pneumocystis-carinii-Pneumonie waren 10 Patienten gestorben. Zwei der 17 Fälle hatten andere AIDS-Risikofaktoren. In Großbritannien mit 4 592 Menschen mit Hämophilie A, die den Hämophiliezentren bekannt waren, wurden dem Gesundheitsüberwachungszentrum zwei mit AIDS gemeldet. Ein Patient mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie, ein anderer mit sonstigen opportunistischen Infektionen. Damit lag die Neuerkrankungsrate für AIDS in beiden Ländern bei 0,8 pro 1 000 Hämophilen. Wenn alle zellulären Immunerkrankungen, Thrombozytopenien und Lymphopenien als AIDS-Fälle klassifiziert würden, könnte diese Darstellung eine Unterschätzung sein. Aber es helfe, das Risiko in die richtige Perspektive zu setzen. Leberfunktionsteste seien bei den meisten schweren Hämophilien mit wiederholten Transfusionen abnormal, aber selten mit irgendwelchen klinischen Veränderungen assoziiert außer gelegentlicher Gelbsucht. In einer Studie über 25 Hämophilie-Patienten hatten 24 Hinweise auf vorausgegangene Exposition mit Hepatitis B-Viren, 18 hatten abnormale Leberfunktionsteste und 10 andere pathologische Befunde. Deshalb bleibe, trotz erhöhter Sensitivität der Testsysteme für Hepatitis B, dieses Virus eine Gefahr für Bluttransfusionen und speziell bei der Transfusion von Konzentraten, die von großen Pools hergestellt werden. Die meisten Fälle von Posttransfusionshepatitis waren jedoch assoziiert mit Nicht A/Nicht B-Hepatitis-Agenzien wahrscheinlich viralen Ursprungs. **Dieses Virus, ähnlich wie das Hepatitis B-Virus, wird im Blut von bezahlten Spendern häufiger gefunden als im Blut von freiwilligen Spendern.** Der Autor fragt nun, welches Risiko für eine ernste Schädigung durch die Hämophiliebehandlung entsteht, bei einem 60 %igen Anteil von kommerziell importierten Faktorkonzentraten im Jahr 1980 in England. Er zitiert Studien, **wonach alle Patienten, die mit Faktor VIII-Konzentraten behandelt wurden, Hepatitiden entwickelten, wenn die Konzentrate von importiertem Plasma hergestellt worden waren.** Konzentrate von Plasma, das von freiwilligen Spendern stammte, hatten jedoch eine nicht wesentlich bessere Auswirkung auf das Hepatitis-Risiko. Die Autoren dieser Studien vermuteten, daß hierfür die Größe des Pools mit mehr als 3 000 Spendern verantwortlich ist, die den Vorteil von freiwilligem Spenderplasma wieder zunichte machte. Trotz dieser Bilder bleibe die Sterblichkeitsrate an Lebererkrankungen niedrig, und nur zwei britische Hämophile waren an Hepatitis zwischen 1974 und 1980 gestorben. Deshalb nimmt der Autor an, daß die Veränderungen der beobachteten Leberfunktion lediglich auf eine chronisch persistierende (Virus ist anwesend, macht aber nicht krank) und nicht auf eine chronisch aktive (Virusvermehrung erzeugt schleichende Leberschädigung, die in eine Schrumpfung des Organs (Zirrhose) führt) Hepatitis zurückzuführen sind. Die kommerziellen Unternehmen in Amerika und England hätten schnell und verantwortungsbewußt gehandelt, indem sie Spender mit hohem Risiko ausschlossen. Bei Fehlen eines diagnostischen Tests sei es nicht möglich, das potentielle AIDS-Agens oder Hepatitis-Vi-

ren vom Spenderplasma wirksam auszuschließen. Der Autor fragt, welche weiteren Maßnahmen ergriffen werden können, um das AIDS- und Hepatitis-Risiko zu minimieren. Tierstudien hätten gezeigt, daß **Hitzebehandlung die Übertragung von Non A/Non B-Hepatitis reduzieren kann,** und daß die Hersteller von Faktor VIII-Konzentraten hitzebehandelte Präparate einführen sollten trotz der um das Doppelte höheren Kosten. Es sei zu früh, die Wirksamkeit der neuen Herstellungsprozesse zu evaluieren, da die Methoden zwischen den Firmen sehr stark abwichen und bekannt sei, daß kein absoluter Schutz möglich ist. Mindestens sechs Patienten in einer Studie entwickelten abnormale Leberfunktionstests nach Transfusion solcher Faktoren. Es gäbe keinen Beleg dafür, daß irgendein Produkt, kommerziell oder freiwillig gespendet, frei vom Risiko der AIDS-Übertragung sei. Die Tatsache, daß Hämophilie B-Patienten bis dahin frei von AIDS waren, führt der Autor auf die unterschiedliche Herstellung von Faktor IX im Vergleich zu Faktor VIII zurück. Er glaubt, daß das, was man unter Hämophilen sieht, völlig anders ist als das, was in Homosexuellen beschrieben worden ist. **Die Symptomatik bei Hämophilen sei vielmehr auf wiederholte Antigenstimulation über viele Jahre als auf ein übertragbares Agens zurückzuführen.** Als AIDS zum ersten Mal mit Hämophilen in Verbindung gebracht wurde, unterbrachen einige Zentren geplante Operationen und die Heimbehandlung. Unterdessen kehrten die meisten Zentren wieder zu ihren Routineprogrammen zurück. Die Mehrheit sei der Meinung, daß das Risiko durch Verbluten bei weitem das Risiko, AIDS zu erwerben, überwiege. Trotzdem empfiehlt der Autor, junge, schwerbetroffene Kinder mit Kryopräzipitaten und nicht mit Konzentraten zu behandeln. Bei Patienten mit leichter Hämophilie und von Willebrand-Erkrankung schlägt er als Alternative die Einnahme von DDAVP, ein Hormon, das Faktor-Konzentrate teilweise ersetzen kann, vor.

(109) 1983-12-10, The Lancet; 1370—1371. J. L'age-Stehr, R. Kunze, M. A. Koch. **AIDS in Westdeutschland.**

Seit 1982 wurden vom Bundesgesundheitsamt AIDS-Fälle in Deutschland gesammelt. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden 44 Fälle, die der CDC-AIDS-Definition genügen, registriert, 14 Patienten waren gestorben. 90 % der Patienten gehören zur Hauptrisikogruppe der homosexuellen oder bisexuellen Männer. **Ein Hämophilie-Patient mit AIDS verstarb 1982 mit einer nekroptisch (Feingewebsuntersuchung an Verstorbenen durch den Pathologen) gesicherten progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML).** Alle verstorbenen AIDS-Patienten, ausgenommen der Hämophilie-Patient, und alle Patienten, die vor dem 31. März 1983 diagnostiziert worden waren, hatten Reisen nach New York, Kalifornien, Florida, Haiti oder Zentralafrika unternommen. Sofern die Patienten interviewt werden konnten, hatten sie sexuellen Kontakt mit Einheimischen aus diesen Gebieten. Diese Informationen zeigen, daß die ersten Patienten das vermutete AIDS-Agens wahrscheinlich außerhalb von Westdeutschland erworben haben. Die Inkubationsperiode der AIDS-Infektion legt nahe, daß der Anstieg der Fälle denen in den USA in den Jahren 1981 bis 1982 gleichen wird, lediglich mit einer zeitlichen Verzögerung von eineinhalb bis zwei Jahren. Auch Fälle mit unerklärlicher Lymphadenopathie, Fieber, Gewichtsverlust, Müdigkeit und laborgeprüfter Dysfunktion der zellulären Immunität, hauptsächlich in homosexuellen Männern, sind bekannt. Die Anzahl solcher Fälle in Westdeutschland wird fünf bis zehn Mal höher geschätzt als die Anzahl mit vollentwickeltem AIDS.

(110) 1983-12-14, Mol. Biol. Med. 1; 457—459. A. Karpas. Department of Haematological Medicine Cambridge University Clinical School. **Ungewöhnliches Virus, produziert von kultivierten Zellen eines AIDS-Patienten.**

Durch kultivierte Blutzellen eines AIDS-Patienten wurde ein morphologisch neues Virus, nicht identisch mit dem „Adulten T-Zell-Leukämie-Virus" (ATLV = HTLV) entdeckt. Seren von 35 promiskuitiven Homosexuellen, 10 mit und 25 ohne AIDS, hatten keine ATLV/HTLV-Antikörper, 6 der Seren dieser Patienten reagierten jedoch mit kultivierten Zellen eines AIDS-Patienten. Epidemiologische Daten legen nahe, daß ein übertragenes Agens an der Entstehung dieser Erkrankung beteiligt ist. In diesem Bericht soll über die Produktion von ungewöhnlichen Viruspartikeln durch kultivierte Blutzellen eines AIDS-Patienten berichtet werden. Er ist 33 Jahre alt, homosexuell und entwickelte eine Lymphopenie, Lymphadenopathie und verschiedene Infektionen. Die Zellen, die in vitro sehr schnell wuchsen, produzierten Partikel ähnlicher Form und Größe mit einem Durchmesser von fast 55 μm. Elektronenmikroskopisch zeigten die Partikel einen elektronisch dichten Kern von ca. 10 μm. Die Partikel unterschieden sich morphologisch von allen Virusgruppen, die im „Atlas of Animal Viruses" illustriert sind. Das Hinzufügen der Kulturflüssigkeit, die die Partikel enthielt, zu einem Verband wachsender Zellen, der menschliche Fibrolasten und eine Suspension mit menschlichen Leukozyten enthielt, zeigte auch nach einem Monat keinen zytopathischen Effekt. Zusätzlich wurden Aceton-fixierte Zellen des AIDS-Patienten für einen Immunfluoreszenztest benutzt, um die Anwesenheit von Antikörpern in den Seren der Homosexuellen mit und ohne AIDS nachzuweisen sowie ein eventuell vorhandenes anti-AIDS(Virus?)-Antigen zu finden. Einige der Seren reagierten mit den AIDS-Zellen, aber nicht mit den Leukämie-T-Zellen, die das ATLV/HTLV produzierten. Frische und kultivierte Zellen des AIDS-Patienten wurden auch benutzt, um mittels der von Mäusen stammenden monoklonalen Antikörper p28 und p19 die Anwesenheit von ATLV-Antigen zu testen. Dieser Immunfluoreszenztest konnte das ATLV/HTLV-Antigen in den Zellen nicht nachweisen. Daß in keinem Serum der AIDS- und homosexuellen Patienten ATLV-Antikörper nachzuweisen waren, könnte auch bedeuten, daß sie bezüglich HTLV negativ sind, zumal sich beide Viren sehr ähneln. Die positive Reaktion einiger Seren von AIDS-Patienten und Homosexuellen muß weiterhin untersucht werden, vor allem im Hinblick darauf, ob die Antikörper gegen das Virus gerichtet sind. Zusammenfassend ist festzustellen, daß die ungewöhnlichen Viruspartikel, die von Blutzellen eines AIDS-Patienten produziert werden, möglicherweise mit der Entstehung von AIDS zusammenhängen, und daß

ATLV/HTLV an dieser Erkrankung nicht beteiligt sind.

(111) 1984, Blut, 48; 393—395. U. Zeitlhuber, F. Haschke, R. Püspök, K. Lechner, W. Knapp, P. Imbach. Universität von Wien, Wien, Universität von Bern, Bern. **Hämophilie und Thrombozytopenie in einem Patienten mit reduzierter zellulärer Immunität: Ein Fallbericht.**
Die Autoren berichten über einen achtjährigen Jungen mit schwerer Hämophilie A, der eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (Immunerkrankung mit Reduzierung der Blutplättchenzahl und verstärkten Blutungsneigungen) und eine erworbene reduzierte Immunfunktion ähnlich zu AIDS entwikkelt hat. Die Thrombozytopenie reagierte positiv auf die Gabe von Immunglobulin G, wobei die reduzierte T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate sich von 0,45 auf einen Wert von 1,0 verbesserte. Der Patient hatte eine Halslymphknotenschwellung und eine leichte Hepatoplenomegalie. Er hatte keinerlei opportunistische Infektionen. Im Hauttest war der Patient anerg, die Proliferationsantwort auf Stimulation mit Mitogenen war bei seinen Lymphozyten normal. Die Immunglobulingabe wurde sechs Wochen nach Absetzen einer längeren Prednisolon-Behandlung begonnen und daher ist nach Angaben der Autoren nicht klar, ob der Anstieg der T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate spontan auf die Beendigung der immunsuppressiven Cortisontherapie eintrat, oder ob es eine Antwort auf die Immunglobulintherapie war.

(112) 1984, Journal of Cancer and Clinical Oncology, 20/2; 157—164. **AIDS in Europa, Status quo 1983.** Bericht über ein Treffen, unterstützt von der dänischen Krebsgesellschaft, der WHO und der Europäischen Organisation zur Kooperation in Krebsvorbeugungsstudien. Aarhus, Dänemark, **Oktober 1983.** Deutsche Vertreter: E.B. Helm, Frankfurt; M. Koch und J. L'age-Stehr, Berlin; H. Rasokat, Köln. Redaktionskomitee: R.J. Biggar, USA, E. Bouvet, Frankreich, P. Ebbesen, Dänemark, V. Faber, Dänemark, M. Koch, FRG, M. Melbye, Dänemark, B. Velimirovic, WHO, Dänemark. **Die AIDS-Epidemiologie in Europa.**
Einleitung: AIDS wurde in den USA erstmals 1981 beschrieben. Bis Mitte Oktober 1983 wurden über 2500 Fälle nach den strengen klinischen Kriterien der CDC in den USA diagnostiziert. Allein in den ersten neun Monaten 1983 wurden 1100 Fälle diagnostiziert. Retrospektive Analysen ergaben, daß das Syndrom für die USA neu ist und die ersten Fälle 1979 diagnostiziert wurden. Der Ausbruch von AIDS in den USA rief breites Interesse unter den europäischen Kliniken hervor und bald erschienen Berichte von Zentren in verschiedenen Teilen von Europa. Bis zur laufenden Studie, die im August und September 1983 durchgeführt wurde, wurden in Europa 200 Fälle diagnostiziert. Das Meeting hatte den Zweck, diese Fälle zusammenzutragen und Richtlinien herauszugeben, wie weitere Daten gesammelt werden sollen, die epidemiologische Bedeutung haben. **Methoden:** Das „AIDS in Europa Meeting" lud Teilnehmer ein, die sowohl nationale Gesundheitsbehörden repräsentieren, die verantwortlich sind für die AIDS-Überwachung, als auch akademische und private Wissenschaftler, die in der AIDS-Forschung engagiert sind. Allen Teilnehmern wurden Fragebögen über AIDS-Fälle in ihren Ländern zugesandt, die jedem Staat erlaubten, seine eigenen Definitionen, was ein AIDS-Fall sei, einzubringen. Individuelle AIDS-Definitionen waren notwendig, weil es in Europa keine Übereinkunft über Standarddefinitionen von AIDS gibt. Wegen Doppelmeldungen, die von Forschern aus dem gleichen Gebiet übermittelt wurden, wurde für die Basisdaten diejenige nationale Quelle benutzt, die mit der größten Berichtsautorität ausgestattet ist. **Resultate:** 200 AIDS-Fälle wurden von den Teilnehmenden berichtet. Im allgemeinen wurden die Fälle in Übereinstimmung mit den klinischen Kriterien definiert, die in der CDC-Definition festgelegt sind. Viele der Teilnehmer schlossen jedoch bei ihrer Definition immunologische Abnormalitäten ein, wobei als ein Minimum die Lymphozytenhelferzell-/Suppressorzell-Rate genannt wurde. Acht Fälle, die in die laufende AIDS-Definition passen, ereigneten sich vor 1979 und wurden bei retrospektiven Untersuchungen gefunden. Danach stieg die diagnostizierte Zahl der Fälle ständig an von 2 Fällen 1980, auf 104 Fälle 1983. 78 % der Fälle waren erwachsene Männer. Alle bis auf eine der 21 betroffenen erwachsenen Frauen waren Afrikanerinnen (17 von 42 afrikanischen Fällen) oder Haitianerinnen (3 von 8 haitianischen Fällen). Drei Fälle wurden bei Kindern diagnostiziert. Da viele der europäischen Fälle unter Nicht-Europäern auftraten, werden europäische Einwohner separat aufgelistet. Mit 79,7 % sind die homosexuellen oder bisexuellen Männer die größte Risikogruppe unter den 148 europäischen Fällen. 1,4 % sind heterosexuelle Benutzer von intravenös applizierten Drogen, und 4,1 % sind Hämophile. 13,5 % können in keine der genannten Kategorien eingeordnet werden, zum Teil wegen unzureichender Informationen. Mit 51 Fällen kommt die größte Anzahl aus Frankreich, während die Bundesrepublik Deutschland an zweiter Stelle liegt mit 30 Fällen. Von den Nicht-Europäern stammten einer aus USA und einer aus Nicaragua, beide homosexuelle oder bisexuelle Männer. Die übrigen 50 Fälle teilten sich auf 42 Fälle aus Afrika und 6 Fälle aus Haiti auf. Alle 26 belgischen Fälle waren Afrikaner. 11 Afrikaner wurden in Frankreich diagnostiziert, 2 in der Schweiz, 1 in der Tschechoslowakei. Alle haitianischen Fälle wurden in Frankreich diagnostiziert. Opportunistische Infektionen waren am häufigsten mit 73,6 % einschließlich derer, die auch noch ein Kaposi Sarkom hatten (15,5 %). Kaposi Sarkome alleine wurden in 23 % beobachtet. AIDS ohne opportunistische Infektionen oder Kaposi Sarkome wurde bei 3,4 % der Fälle diagnostiziert, aber in einigen Fällen war die Information unvollständig. 87,7 % der europäischen Kaposi Sarkom-Patienten waren homosexuelle Männer. Unter den 6 hämophilen AIDS-Patienten trat kein Kaposi Sarkom auf. 73,8 % der afrikanischen Fälle hatten opportunistische Infektionen, einschließlich zwei mit Kaposi Sarkom. 11,9 % hatten Kaposi Sarkom allein als einzige Manifestation und 14,3 % hatten andere Manifestationen. **Diskussion:** Die hauptsächlichen klinischen Manifestationen dieses Syndroms waren opportunistische Infektionen und Kaposi Sarkome sowohl in den USA wie in Europa. Insgesamt schienen die meisten dieser Erkrankungen sekundäre Manifestationen einer zugrundeliegenden Depression der zellulären Immunität zu sein. In nahezu allen

Fällen, in denen immunologische Tests durchgeführt wurden, konnten immunologische Abnormalitäten nachgewiesen werden. Während eine ganze Reihe von Abnormalitäten sowohl in B- als auch T-Lymphozyten des Helfer- und Suppressortyps gefunden wurden, schien der durchgängigste Befund eine erniedrigte oder invertierte T-Helfer-/Suppressorzell-Rate zu sein. Die meisten europäischen Forscher, die immunologische Abnormalitäten als Teil des diagnostischen Spektrums von AIDS angaben, verwendeten dieses Kriterium. Trotzdem ist es nach der CDC-Definition nicht notwendig. Die CDC-Definition hat einen rein klinischen Umfang. Die Teilnehmer des Treffens stimmten darin überein, daß die jüngste CDC-Definition zumindest für die epidemiologische Überwachung bei allen europäischen Forschern benutzt wird. Nur unter Annahme eines gemeinsamen Standards könnten die europäischen Fälle mit den amerikanischen verglichen werden. Sollte sich die Notwendigkeit ergeben, die Definition zu ändern, sollten die Änderungen von der CDC und europäischen Forschern gemeinsam vorgenommen werden unter der Schirmherrschaft der WHO. Bei Anwendung der CDC-Kriterien würden zum Berichtszeitpunkt nur wenige der in Europa diagnostizierten Fälle, die in diesem Bericht enthalten sind, herausfallen. In Europa ist das Muster der Verteilung auf die verschiedenen Risikogruppen ähnlich wie in den USA. Aber die weite Streuung der Fälle ist bemerkenswert. Die meisten treten jedoch nach wie vor in den Hauptstädten Europas auf. Dies spiegelt wahrscheinlich den hohen Anteil an AIDS in der homosexuellen Risikogruppe wider. Wegen der Promiskuität, der Reisegewohnheiten, dem typischen Lebensstil mit vielen anonymen sexuellen Kontakten, ist es schwierig, definitiv nachzuweisen, daß AIDS durch homosexuellen Kontakt von Person zu Person weitergegeben wird. Trotzdem scheint eine solche Übertragung wahrscheinlich, da mehrere kleine Häufungen von Fällen unter homosexuellen Männern gefunden wurden, die in sexuellem Kontakt miteinander standen. Weitere Belege hierfür sind die Übertragung durch heterosexuellen Kontakt sowie die Ähnlichkeit der Übertragung der Hepatitis. Europäische homosexuelle Männer mit AIDS haben ebenfalls über homosexuellen Kontakt mit amerikanischen Männern entweder in USA oder Europa berichtet oder mit anderen AIDS-Fällen, was dem Konzept der Übertragbarkeit weitere Substanz verleiht. Die Tatsache, daß AIDS unter Drogenabhängigen in Europa weniger verbreitet ist als in den USA, könnte darauf zurückzuführen sein, daß bei den europäischen Drogenabhängigen der Kontakt mit AIDS noch nicht lange genug zurückliegt, um die Krankheit zu entwickeln. Hämophile stellen eine kleine aber deutliche Untergruppe der europäischen AIDS-Fälle dar ähnlich wie in USA. Obwohl einige europäische Länder ihren Faktor VIII selbst herstellen, der unter der hämophilen Population verteilt wird, hängen die meisten von kommerziellen Quellen ab. **Kommerziell hergestellter Faktor VIII ist entweder aus den USA importiert oder in Europa durch Blutprodukte hergestellt, die zumindest zum Teil aus USA bezogen werden.** Es gibt deshalb keine Gewißheit, daß der Gebrauch von in Europa hergestellten Faktor VIII-Produkten irgendeinen Schutz gegen die Entwicklung von AIDS liefert. Die nicht-europäischen AIDS-Fälle sind eine Untergruppe von speziellem Interesse, weil sie eine Risikogruppe aufgrund der Geographie darstellen. Die meisten der in Belgien, Frankreich, Schweiz und Tschechoslowakei diagnostizierten afrikanischen Fälle kommen aus Zentralafrika. Großbritannien, mit einer großen Anzahl Afrikaner aus West-, Ost- und Südafrika, hat keine Fälle in dieser Population, was vermuten läßt, daß das Risiko innerhalb von Afrika bis jetzt auf bestimmte Regionen limitiert ist. **Mehr als 1/3 der afrikanischen Fälle sind Frauen,** im Gegensatz zur hohen Anzahl an Männern unter den europäischen Fällen. Die Beziehung zwischen diesen afrikanischen Fällen und AIDS in Europa ist nicht gut belegt. **Einige Forscher haben vermutet, daß AIDS endemisch in Zentralafrika vorkommt und sich kürzlich nach Europa und USA ausgebreitet hat.** Alternativ könnte AIDS für Afrika neu sein, doch wenn es so wäre, hätte es dort ungefähr zur gleichen Zeit wie in Europa und den USA begonnen sich auszubreiten. Sehr **interessant sind auch die frühen AIDS-ähnlichen Erkrankungen, die unter Europäern beobachtet wurden.** Einige sind nicht unterscheidbar von den typischen AIDS-Fällen, die in den CDC-Kriterien festgelegt sind. Einige waren auch den gleichen Risikogruppen (Homosexuelle) zugeordnet oder hatten Reisen nach Afrika durchgeführt. Eine Möglichkeit ist, daß diese Fälle AIDS repräsentieren, **das in seiner Ausbreitung gehindert wurde, insbesondere weil die Promiskuität unter Homosexuellen in dieser Zeit weniger extrem verbreitet war als später.** Eine andere Möglichkeit ist, daß sie Hintergrundfälle repräsentieren, ohne Beziehungen zu den heutigen Fällen, und daß sie nun wegen Ähnlichkeiten der Risikogruppen berichtet wurden. **Es ist seltsam, daß sehr frühe Fälle nicht von amerikanischen Bürgern berichtet wurden.** Bei Fehlen eines definitiven Markers, der in Material, das von diesen Fällen noch existiert, entdeckt werden könnte, ist es unwahrscheinlich, daß die Beziehung dieser Fälle zu dem späteren Ausbruch gelöst werden kann. Die Notwendigkeit für Marker ist offensichtlich. Vom epidemiologischen Standpunkt aus bleibt der Ursprung und die Verbreitung dieser Erkrankung unklar, bis ein solcher Marker zur Verfügung steht. Kein Surrogat-Marker wird voll befriedigen, obwohl solche Marker hilfreich sind, das Risiko vorherzusagen. Die Identifizierung des AIDS-Agens, und die Autoren glauben, daß es existiert, bleibt deshalb von übergeordneter Bedeutung, um die Erkrankung zu verstehen. Diese Probleme drücken auch die Notwendigkeit für die Tiermodelle aus. Ein kürzlicher Ausbruch einer übertragbaren Erkrankung, die eine gewisse Ähnlichkeit mit AIDS hat, geschah unter Primaten in einer Kolonie in den USA mit verheerendem Resultat. Trotzdem gibt es keine Beweise dafür, daß diese Ausbrüche miteinander identisch sind oder in Beziehung zu AIDS in Menschen stehen. Bis zum damaligen Zeitpunkt wurde kein Personal, das mit diesen Kolonien in Kontakt war, mit AIDS diagnostiziert.

(113) 1984-01, Annals of Internal Medicine, 100/1; 62—65. A. E. Pitchenik, R. D. Chafron, R. M. Glasser, T. J. Spira. **AIDS in der Ehefrau eines Hämophilen.** Eine 71 Jahre alte, zuvor gesunde Frau entwickelte

unerklärliche orale Candidiasis, Nagelpilzbefall, Pneumocystis-carinii-Pneumonie und einen T-Zell-Defekt in Übereinstimmung mit AIDS. Ihr einziger offensichtlicher Risikofaktor war seltener, monogamer sexueller Kontakt mit ihrem Ehemann, einem 74 Jahre alten Hämophilen, der Faktor VIII-Konzentrate erhalten hatte und an Pneumocystis-carinii-Pneumonie gestorben war. Zuerst entwickelte die Frau wahrscheinliche Anzeichen des Syndroms mit wiederholter oraler Candidiasis und Nagelpilz, ein Jahr bevor ihr Ehemann krank wurde. Diese Befunde lassen vermuten, daß **das Syndrom von einer asymptomatischen Person heterosexuell übertragen werden kann, und daß die weiblichen Sexualpartner von Hämophilen, die mit Faktor VIII-Konzentraten behandelt wurden, ein hohes Risiko haben, AIDS zu erwerben.** Häufiger sexueller Kontakt oder mehrere Sexualpartner sind nicht notwendig zur Übertragung von AIDS. Dieser Fall stützt zusätzlich die Theorie, daß **das Syndrom bei Hämophilen auf ein infektiöses Agens zurückgeführt werden kann, das sowohl heterosexuell wie parenteral übertragen wird.** Die Autoren berichten von einer Arbeit von De Shazo et al., Annals of Internal Medicine 1983, 99: 159—164., in der berichtet wird, **daß Frauen von Patienten mit Faktor VIII-Defizienz, die abnormale T-Helfer/T-Suppressorzell-Quotienten haben, ebenfalls reduzierte T-Helferzellen aufweisen.** Obwohl es möglich ist, daß solche immunologischen Abnormalitäten mit AIDS in Verbindung stehen, ist die Bedeutung dieser T-Zell-Defekte bei den Hämophilen und ihren Ehefrauen noch ungewiß. Die Übertragung des Syndroms in dem von den Autoren vorgestellten Fall ist jedoch **ein Beleg gegen die Theorie, daß häufige und wiederholte Stimulationen mit multiplen Antigenen notwendig ist, um AIDS zu induzieren.**

(114) 1984-01, MMWR, 32/52; 688—691. **Aktualisierung der AIDS-Fallzahlen in den USA.**
Bis zum 19. Dezember 1983 wurden **3 000 AIDS-Fälle** gemeldet. 1283 (43 %) sind bereits gestorben. 7 % der Fälle betreffen Frauen. Retrospektiv konnten AIDS-Fälle noch vor dem Frühjahr 1981, dem Zeitpunkt der ersten Meldungen, ausfindig gemacht werden. Seit Februar 1983 wurde die Hälfte der 3 000 Fälle berichtet. **Jeweils 1 % der Fälle sind Hämophilie-Patienten und Transfusionsempfänger.** Die 31 Patienten mit transfusionsassoziiertem AIDS beinhalten 18 Männer und 13 Frauen, die keine anderen Risikofaktoren für AIDS hatten außer der Transfusion von Blut und Blutprodukten innerhalb der fünf Jahre vor Beginn ihrer Erkrankung. Diese Patienten erhielten Transfusionen zwischen April 1978 und Mai 1983. 12 sind gestorben. **In den 3 000 Fällen sind nicht enthalten 42 Kinder unter fünf Jahren, welche die vorläufigen Falldefinitionen für AIDS bei Kindern erfüllen. Alle hatten lebensbedrohliche opportunistische Infektionen, zwei hatten Kaposi Sarkome, 29 (69 %) sind gestorben. 29 der Kinder kamen aus Familien, bei denen ein oder beide Elternteile zu den Risikogruppen gehörten. Vier der 29 Kinder hatten ein Elternteil mit AIDS. Von den 13 übrigen Kindern erhielten sieben Transfusionen mit Blut oder Blutbestandteilen vor Beginn ihrer Erkrankung. Da Kinder an verschiedenen angeborenen Immundefizienzsyndromen leiden können, ist die Bestätigung der AIDS-Diagnose bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen.** Deshalb erstellten die CDC eine eigene Falldefinition für pädiatrisches AIDS. Der Unterschied zur AIDS-Definition bei Erwachsenen besteht im Ausschluß von kongenital (während der Schwangerschaft) erworbenen Infektionen wie z. B. Toxoplasmose oder Herpes simplex-Infektionen in den ersten Monaten nach der Geburt oder Zytomegalie-Virus-Infektionen in den ersten sechs Monaten nach der Geburt, der Ausschluß von primären Immundefizienzen und von sekundären Immundefizienzen durch immunsuppressive Therapie, Tumoren oder Hungern.

(115) 1984-01-12, The New England Journal of Medicine, 310/2; 69—75. J. W. Curran, D. N. Lawrence, H. Jaffe, J. E. Kaplan et al. **AIDS assoziiert mit Transfusionen.**
Epidemiologische Daten lassen vermuten, daß AIDS durch ein infektiöses Agens verursacht wird, und daß es durch sexuellen Kontakt, durch kontaminierte Nadeln und durch Faktoren-Konzentrate zur Behandlung von Hämophilen übertragen wird. Die Tatsache, daß die Autoren 18 Erwachsene beschreiben konnten, in denen sich AIDS nach Transfusionen entwikkelte, ohne daß andere Risikofaktoren identifiziert werden konnten, deutet darauf hin, daß andere Blutkomponenten AIDS ebenfalls übertragen können. Weiterhin lieferte die Befragung von Spendern Indizien, **daß die Exposition mit so wenig Material, wie dem in einer einzigen Blutkonserveneinheit, bereits zu einer Übertragung führen kann.** Das Fehlen von definitiven AIDS-Symptomen bei den Spendern läßt vermuten, **daß Spender mit nur milden oder noch nicht in Erscheinung getretenen Krankheitsformen die Mehrheit der Fälle von transfusionsassoziiertem AIDS verursachen.** Das klinische und immunologische Erscheinungsbild bei den 18 entdeckten Erwachsenen mit Transfusions-AIDS ist identisch mit dem anderer Patienten mit AIDS. Diese 18 Fälle repräsentieren 30 % der 64 Fälle mit Pneumocystis-carinii-Pneumonien, die vorher als Fälle ohne andere identifizierte Risikofaktoren bekannt waren. Dieser 30 %-Anteil der 64 ungeklärten AIDS-Fälle ist möglicherweise eine Unterschätzung der tatsächlichen epidemiologischen Situation, da viele der 46 verbliebenen Patienten ohne einen Hinweis auf Transfusionen bereits verstorben waren, bevor adäquate Krankengeschichten erhalten werden konnten. **Über 60 % der Transfusions-AIDS-Fälle wurden von New York, Kalifornien, New Jersey und Florida berichtet, den vier Staaten mit der größten Zahl an AIDS-Fällen überhaupt. Das stimmt mit der Beobachtung überein, daß das meiste Blut, das für Transfusionen eingesetzt wird, aus der Gegend stammt, in der es auch verwendet wird.** Die durchschnittliche Anzahl an Einheiten, die die Patienten mit Transfusions-AIDS erhalten hatten, war fünfmal so hoch wie die durchschnittlich etwas mehr als drei Einheiten pro Patient, die auf nationaler Ebene für Transfusionen eingesetzt wurden. Eine größere Anzahl an Einheiten könnte das Risiko, einem seltenen infektiösen Agens ausgesetzt zu werden, erhöhen, aber es könnten auch noch zusätzliche Faktoren vorhanden sein, die mit vielfachen Infusionen assoziiert sind. Die Tatsache, daß zu jedem Transfusions-AIDS-Fall zumindest

ein AIDS-verdächtiger Spender gefunden werden konnte, ist zu unwahrscheinlich, als daß es per Zufall geschehen konnte. Dies wurde auch durch statistische Auswertungsmethoden belegt. In den Fällen von Transfusions-AIDS war **die mittlere Periode zwischen Transfusion und Diagnose 27 Monate, mit einer Schwankungsbreite von 15 bis 57 Monaten.** Von den identifizierten Hochrisikospendern hatten fünf niedrige T-Helfer/T-Suppressorzell-Quotienten und vier hatten eine generalisierte Lymphadenopathie. Das Muster, das bei Untersuchungen von Transfusions-AIDS in Erwachsenen gefunden wurde, ist in Übereinstimmung mit den Fällen von AIDS nach Transfusion in Kindern. **Von 28 Kindern mit AIDS, die den CDC berichtet wurden, hatten sechs Transfusionen kurz nach der Geburt erhalten.** Die Gesamtzahl der Fälle, die mit Transfusionen assoziiert waren, war klein. Sie repräsentierten ungefähr ein Prozent aller berichteten AIDS-Fälle in den Vereinigten Staaten. Während der zwölf Monate, in denen die 18 Fälle diagnostiziert wurden, gab es in den Vereinigten Staaten drei Millionen Menschen mit Transfusionen. Die meisten dieser Patienten erhielten ihre Transfusionen allerdings zwischen 1979 und Anfang 1982, einer Zeit, in der die Prävalenz von AIDS und damit vermutlich auch der betroffenen Spender mit dem vermuteten AIDS-Agens niedriger war als zwischen Ende 1982 und Anfang 1983. Seit März 1983 sind Empfehlungen des öffentlichen Gesundheitswesens in Kraft, wonach Personen mit einem AIDS-Risiko sich von Blut- und Plasmaspenden zurückziehen sollen. Am Ende der Arbeit vermerken die Autoren in einer Fußnote, **daß bis zum 12. Dezember 1983 31 Erwachsene von 2952 AIDS-Fällen gefunden wurden, die keine anderen Risikofaktoren hatten, als bis zu fünf Jahren vor ihrer Diagnose Bluttransfusionen bekommen zu haben.**

(116) 1984-01-14, The Lancet; 102. S. C. Deresinski, D. Cooney, D.M. Auerbach, A.J. Ammann, B. Luft, H. Koldman. **AIDS-Übertragung via Transfusionstherapie.**

Bei dem Fall einer 45jährigen Frau mit Vollbild AIDS (T4-/T8-Quotient 0,11; PCP und MAI-Infektion) ohne Risiken außer einer Blutplättchenübertragung 1980 wurden die Spender nachuntersucht. Von den 5 Spendern waren 4 gesunde Frauen ohne Risiko, einer war homosexuell und hatte LAS-Symptome. Er hatte sexuellen Kontakt mit einem Mann, der an AIDS gestorben war. Eine weitere 62jährige Frau ist ebenfalls an PCP und anderen opportunistischen Infektionen erkrankt und hat keine sonstigen Risiken. Epidemiologische Untersuchungen sind noch im Gange. Es wird angenommen, daß es ähnlich wie bei der Hepatitis B-Virusinfektion einen Trägerstatus gibt, der ein großes Gesundheitsproblem darstellen kann. Das Risiko der Übertragung durch Transfusionen wird jedoch als gering mit 1:1000000 angegeben.

(117) 1984-02, Acquired Immune Deficiency Syndrome, 31—46 1984. Alan R. Liss, Inc. 150 Fifth Avenue New York, NY 10011. J.C. Chermann, F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier, Institut Pasteur, Frankreich. **Charakterisierung eines neuen menschlichen T-lymphotropen Retrovirus und seine mögliche Rolle in AIDS.**

Die Autoren berichten über die Isolierung und Charakterisierung eines neuen menschlichen T-lymphotropen-Retrovirus von kultivierten T-Lymphozyten von Patienten mit persistierender Lymphadenopathie oder mit AIDS. Das Retrovirus ist verschieden von HTLV I und hat einen selektiven Tropismus für die Helfer/Induktorzellsubpopulation der T-Zellen. Es konnte zum damaligen Zeitpunkt nur in stimulierten T-Lymphozyten vermehrt werden. Viele andere Zelllinien, einschließlich B-Lymphozyten, waren ebenso negativ in der Vermehrung des Virus wie T8-Lymphozyten. Nur T4-Zellen sind infizierbar bis zu einem Prozentsatz von 5 bis 15 %. In sero-epidemiologischen Untersuchungen über die Verteilung von LAV in der französischen Population konnten Antikörper bei 74,5 % von Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom, 37,5 % von Patienten mit AIDS, 18 % von gesunden Homosexuellen und 0,8 % von normalen Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Zur Begründung der möglichen Rolle von LAV bei Patienten mit Lymphadenopathie oder AIDS führen die Autoren folgende Punkte an. a) Das Virus repliziert exklusiv in einer Subpopulation von T4-Zellen, die ähnlich denen sind, die während AIDS in vivo verschwinden. b) Das Virus kann auf einfache Weise von T4-Lymphozyten isoliert werden, die von AIDS-Patienten stammen (7 Kulturen von 8 untersuchten sezernierten LAV-verwandte Viren in den Kulturüberstand). c) Das Virus kann auch in Knochenmarksvorlaufzellen replizieren. d) Das Virus kann nichtaktivierte T-Lymphozyten infizieren, aber seine Replikation geschieht nur nach Mitogenstimulation der Zellen. Antikörper gegen das Virus wurden in den meisten Lymphadenopathie-Patienten gefunden, was ihre Infektion mit LAV-verwandten Retroviren anzeigt. e) Das Virus ist in Blutprodukten enthalten, was die Isolierung aus Hämophilie-Patienten mit AIDS gezeigt hat.

(118) 1984-03, The American Journal of Medicine, 76; 493—500. R.M. Selik, H.P. Haverkos, J.W. Curran. Centers for Disease Control, Atlanta. **AIDS-Trends in den Vereinigten Staaten, 1978 bis 1982.**

Der Bericht faßt die Ergebnisse der AIDS-Überwachung in den Vereinigten Staaten durch die Centers for Disease Control (CDC) bis zum I. Quartal 1983 zusammen. Im späten Frühjahr 1981 erhielten die CDC Berichte über ein gehäuftes Auftreten von zwei sehr seltenen Erkrankungen: Kaposi Sarkom und Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Ärzte in Los Angeles, Kalifornien, berichteten 4 Fälle von Pneumocystis-carinii-Pneumonie in homosexuellen Männern ohne eine zugrundeliegende immunsuppressive Erkrankung. Kurz darauf berichteten Kliniker aus New York-City, San Francisco und Los Angeles 26 Fälle von Kaposi Sarkomen in jungen homosexuellen Männern. Später wurden noch andere opportunistische Infektionen berichtet. Immunologische Studien ließen vermuten, daß das Bindeglied zwischen diesen beiden verschiedenen Erkrankungen eine unerklärliche zelluläre Immundefizienz war. Die spezielle Immundefizienz zusammen mit den verschiedenen Erkrankungen, die auf sie zurückgeführt werden konnten, würden nun Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) genannt. Zum Zwecke der Überwachung definierten die CDC einen AIDS-Fall als

eine sicher diagnostizierte Erkrankung, die wenigstens mäßiggradig hinweisend ist auf eine zugrundeliegende zelluläre Immundefizienz, wenn kein bekannter Grund einer reduzierten Resistenz dieser Erkrankung gegenüber vorhanden ist. Berichte über solche Erkrankungen **in Kindern unter 5 Jahren werden nicht in diese Analyse eingeschlossen, da die Informationen in solchen Fällen oft nicht ausreichen, um zu bestimmen, ob die Kinder eine angeborene Immunschwäche haben oder AIDS.** Die AIDS-Überwachung war weitestgehend passiv durch Berichte von Kliniken und staatlichen oder lokalen Gesundheitseinrichtungen. Sie wurde **unterstützt durch aktive Nachforschungen von Anforderungen für Pentamidin zur Behandlung von Pneumocystis-carinii-Pneumonien an die CDC. Die CDC sind die einzige Quelle für Pentamidin in den Vereinigten Staaten.** Während des Sommers 1981 wurden auch staatliche, nationale und lokale Tumorregister durchforscht und telefonisch mit Dermatologen, Pathologen, Onkologen und mit Spezialisten für Infektionskrankheiten Kontakt aufgenommen. Zum Zwecke der Beschreibung der berichteten Krankheitstrends wurde die Chronologie auf den Monat der Diagnose der ersten Erkrankung, die in die Falldefinition hineinpaßte, ausgerichtet. Das Datum des Beginns von Symptomen war zu oft unbekannt oder unvollständig berichtet, um es zur Interpretation von Trends benutzen zu können. Darüber hinaus waren viele der Symptome wie Lymphadenopathie, Fieber, Gewichtsverlust unspezifisch und häufig durch Erkrankungen verursacht, die nicht mit AIDS in Verbindung standen. Bis zum 5. April 1983 erhielt die CDC Berichte von 1 299 AIDS-Fällen in den Vereinigten Staaten. Die Analyse der Chronologie dieser Fälle beinhaltet Fälle, die vom Januar 1978 bis zum März 1983 diagnostiziert wurden. Nur zwei Fälle wurden vor 1978 diagnostiziert. Der erste war ein 49jähriger heterosexueller Haitianer in New York, bei dem 1959 Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) diagnostiziert wurde. Bei diesem Patienten wurde zwar keine zugrundeliegende Immundefizienz gefunden, doch mit einer absoluten Erhöhung der Lymphozytenzahl waren seine Befunde atypisch für AIDS. Der zweite Fall war eine 57jährige weiße Frau in Louisiana, deren PCP 1975 und nochmals 1979 diagnostiziert wurde. Ihre Anzahl an weißen Blutzellen war normal. Im Gegensatz zum ersten Patienten, der haitianischen Ursprungs war, hatte diese Patientin keine Risikofaktoren. Die Anzahl der Berichte der diagnostizierten Fälle erhöhte sich seit 1980 manchmal dramatisch mit einer Verdoppelung in fast jedem Vierteljahr. **Die Anforderungen an die CDC für Pentamidin zur Behandlung der Pneumocystis-carinii-Pneumonie begannen im Jahre 1981 zuzunehmen. Keine der Anforderungen für Pentamidin im Jahr 1978 waren für AIDS-Patienten,** während im ersten Vierteljahr 1983 mehr als drei Viertel der Anforderungen für AIDS-Patienten waren. Die Fälle, die von 1978 bis 1983 diagnostiziert worden waren, wurden in einer Hierarchie von separaten Risikogruppen unterteilt auf der Basis der Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für AIDS verbunden waren. Die erste Risikogruppe bestand aus homosexuellen und bisexuellen Männern, die zweite aus intravenös Drogenabhängigen, deren sexuelle Orientierung entweder heterosexuell oder unbekannt war, die dritte aus Haitianern, von denen nicht bekannt war, ob sie in andere Risikogruppen hineinpaßten, und die vierte umfaßte Patienten mit Hämophilie, die in keiner der vorherigen Gruppen aufgeführt wurden. Die verbleibenden Patienten gehörten zu keiner der genannten Risikogruppen. Die berichteten AIDS-Fälle nahmen in jeder dieser Gruppen zu. **11 der 12 berichteten AIDS-Fälle, die 1978 und 1979 berichtet wurden, waren homosexuelle oder bisexuelle Männer. 1980 wurden die ersten AIDS-Fälle in intravenös Drogenabhängigen und Haitianern berichtet (ausgenommen des Falles aus dem Jahre 1959) und 1981 in Patienten mit Hämophilie. 10 der 11 homosexuellen oder bisexuellen Männer mit AIDS-indizierenden Erkrankungen, die 1978 und 1979 diagnostiziert wurden, lebten in New York und Kalifornien.** Außer dem Fall eines Einwohners von Illinois, der 1979 bekannt wurde, gab es keine berichteten AIDS-Fälle bis 1980, die in homosexuellen Männern außerhalb von New York und Kalifornien diagnostiziert wurden. Die Anzahl der Staaten, in denen homosexuelle AIDS-Patienten lebten, hatte sich jedes Jahr von 1979 bis 1982 verdoppelt. Alle bis auf einen intravenös drogenabhängigen AIDS-Patienten, die 1980 diagnostiziert wurden, lebten in New York. In New Jersey wurde der erste AIDS-Fall in dieser Gruppe 1981 diagnostiziert. Bis zu dem Zeitpunkt des Berichtes waren 90 % der berichteten drogenabhängigen AIDS-Patienten aus New York oder dem benachbarten New Jersey. 41 (18,9 %) der 217 Patienten dieser Risikogruppe waren Frauen. Die meisten der haitianischen AIDS-Patienten lebten in Miami oder New York. 6 (9 %) der 64 Patienten waren Frauen. Von den ersten 12 Hämophilie-Patienten mit AIDS gehörten 11 keiner anderen Risikogruppe an. Einer war homosexuell. **Die 11 Hämophilie-Patienten mit AIDS ohne andere Risikofaktoren wohnten in 10 verschiedenen Staaten. Der erste Fall wurde Ende 1981 diagnostiziert.** New York berichtete die größte Anzahl an AIDS-Fällen unter Personen, die keiner der vier Hauptrisikogruppen zugeordnet werden konnten. Von insgesamt 75 Personen dieser Gruppe sind 29 (39 %) Frauen. 16 (21 %) hatten mögliche AIDS-Risikofaktoren, die noch nicht sicher bestätigt waren, wie Bluttransfusionen oder einen Sexualpartner in einer der Gruppen mit erhöhtem AIDS-Risiko. In ihren Kommentaren bemerken die Autoren, daß in ihrer Statistik auch noch einige wenige Personen enthalten sein können, die nicht wirklich AIDS haben. Ein Teil der 14 Fälle mit Kaposi Sarkom in Patienten ohne Risikofaktoren hatte zum Beispiel normale immunologische Funktionen. Vor der AIDS-Epidemie trat dieser Tumor sehr selten in Personen unter 60 Jahren auf. Darüber hinaus sind sie skeptisch, ob die ersten beiden Fälle, die 1959 und 1975 diagnostiziert worden waren, tatsächlich einen Teil der gegenwärtigen AIDS-Epidemie darstellen, da viele Jahre zwischen ihnen und den berichteten Fällen in homosexuellen Männern 1978 und 1979 liegen. Ein augenscheinlicher Abfall der diagnostizierten Fälle im ersten Vierteljahr 1983, verglichen mit den Zahlen im letzten Vierteljahr 1982, führen sie auf eine Verzögerung bei der Meldung von diagnostizierten Fällen zurück. **Den überzeugendsten Beweis für den dramatischen Anstieg der Pneumocystis-carinii-Pneumonie in den Vereinigten Staaten seit 1981**

sehen die Autoren in der Anforderung von Pentamidin. Obwohl nicht alle Fälle der PCP mit diesem Arzneimittel behandelt werden, **stieg seine Verwendung in der Therapie bis 1983 mehr als fünffach über den Basisverbrauch der Prä-AIDS-Ära vor 1978, wobei dreiviertel davon für AIDS-Patienten verwendet wurden. Im Gegensatz zur Risikogruppe der Homosexuellen und insbesondere der Drogenabhängigen ist die geographische Verteilung von Hämophilie-Patienten mit AIDS sehr breit. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hypothese, daß das vermutete AIDS-Agens durch die weiträumig verteilten Gerinnungsfaktor-Konzentrate, die von den Hämophilie-Patienten mit AIDS benutzt werden, verbreitet wird.** Die Überwachungsdaten ließen vermuten, daß AIDS neu ist und die Erkrankungsrate zunimmt. Es betreffe vor allem junge erwachsene Menschen, die in großen urbanen Gebieten lebten, sei nun aber in den meisten Staaten zu beobachten. In einer Erweiterung der Überwachung bis zum 10. Januar 1984 berichten die Autoren, daß sich an den prinzipiellen Verhältniszahlen der verschiedenen Risikogruppen nichts Wesentliches geändert hat, daß sich aber in der Kategorie ohne sonstige Risikofaktoren 18 Patienten (0,9 %) befänden, die heterosexuellen Kontakt mit einer Person aus einer der vier Hauptrisikogruppen hatten, und daß 28 (1,5 %) in dieser Gruppe innerhalb der letzten Jahre vor dem Beginn von AIDS Bluttransfusionen erhalten hatten. **In einem Appendix wird die CDC-Definition zur Überwachung von AIDS abgedruckt.** Die Erkrankungen müssen zumindest mäßiggradig hinweisend sein auf eine zugrundeliegende zelluläre Immundefizienz und müssen ohne bekannte Ursachen für eine reduzierte Resistenz den Krankheiten gegenüber auftreten. Es gibt insgesamt fünf Krankheitskategorien, in denen die einzelnen Erkrankungen in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt sind. „Disseminierte Infektion" bezieht sich auf die Beteiligung von Leber, Knochenmark oder mehreren Organen und nicht einfach nur die Beteiligung der Lungen oder mehrerer Lymphknoten. Die verlangten diagnostischen Methoden mit positiven Resultaten werden in Klammern angegeben. 1. Infektionen durch Protozoen und Würmer: intestinale (den Darm betreffend) Kryptosporidiosis, die Durchfälle hervorruft, die länger als einen Monat dauern (histologische Untersuchung oder mikroskopische Untersuchung des Stuhls). Pneumocystis-carinii-Pneumonie (histologische Untersuchung oder mikroskopische Untersuchung eines Tupfpräparates oder Bronchiallavage [Spülung des Bronchialsystems]). Strongyloidosis, die eine Lungenentzündung, Entzündung des zentralen Nervensystems oder eine allgemeine Infektion verursacht (histologische Untersuchung). Toxoplasmosis, die eine Pneumonie oder Infektion des zentralen Nervensystems verursacht (histologische Untersuchung oder mikroskopische Untersuchung eines Tupfpräparates). 2. Infektionen durch Pilze: Candidiasis, eine Entzündung der Speiseröhre verursachend (histologische Untersuchung oder mikroskopische Untersuchung eines Präparates von der Speiseröhre oder ein endoskopischer Befund). Kryptokokkosis, eine Allgemeininfektion oder eine Infektion des zentralen Nervensystems verursachend (Kultur, Antigen-Nachweis, histologische Untersuchung oder Tuschepräparation von Liquor). 3. Infektionen durch Bakterien: atypische Mykobakteriose durch Spezies, die weder Tuberkulose noch Lepra verursachen und eine Allgemeininfektion auslösen (Kultur). 4. Infektionen durch Viren: Zytomegalie-Virus-Infektion, die die Lunge, den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem befällt (histologische Untersuchung). Herpes-simplex-Virus-Infektion, die chronische Schleimhautinfektionen mit Geschwüren verursacht, die mehr als einen Monat andauern oder Infektionen der Lunge, des Gastrointestinaltraktes oder Allgemeininfektionen auslöst (Kultur, histologische Untersuchung, zytologische Untersuchung). Progressive multifokale Leukoenzephalopathie, die vermutlich durch ein Papova-Virus verursacht wird (histologische Untersuchung). 5. Krebs: Kaposi Sarkom in Personen unter sechzig Jahren (histologische Untersuchung). Lymphome, auf das Gehirn beschränkt (histologische Untersuchung).

(119) 1984-03, Thromb Haemostas, 51/2; 207—211. J. L. Ceuppens, J. Vermylen, J. Colaert, J. Desmyter, K. Gautama, E. Stevens, A. L. The, G. Vanham, C. Vermylen, M. Verstraete. Abteilungen für Klinische Immunologie und von Blutungs- und Gefäßerkrankungen, Labor für Medizinische Virologie, Universität von Leuven und Bluttransfusionszentrum Leuven, Belgien. **Immunologische Veränderung in Hämophilen, behandelt mit lyophilisierten Faktor VIII-Kryopräzipitaten von freiwilligen Spendern.**
Von den untersuchten belgischen Hämophilie-Patienten hatte keiner klinische Zeichen einer Immundefizienz. Die Autoren fanden jedoch eine Reduzierung der Helferzellen und der T-Helfer/T-Supressorzell-Rate. Eine Reduktion der Lymphozyten-Antwort auf Mitogene wurde ebenfalls festgestellt. Die Befunde konnten in keine Beziehung zur Menge von Faktor VIII-Konzentrat gebracht werden, die während des vorausgegangenen Jahres verabreicht wurde, zum Zeitpunkt der letzten Faktor VIII-Verabreichung, zu zirkulierenden Immunkomplexen, erhöhten Leberenzymspiegeln, Antikörpern gegen Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren oder einer bestimmten genetischen Konstellation. Die Autoren postulieren, daß Faktor VIII selbst eine langdauernde immunologische Veränderung verursachen könnte, die nicht in Verbindung zu AIDS steht, oder daß die Hämophilie selbst mit solchen immunologischen Veränderungen assoziiert sein könnte.

(120) 1984-04, Annals of Internal Medicine, 100/4; 499—504. B. L. Evatt, R. B. Ramsey, D. N. Lawrence, L. D. Zyla, J. W. Curran. **AIDS in Patienten mit Hämophilie.**
Von Mitte 1981 bis 26. Juli 1983 erhielten die CDC 1922 Meldungen über AIDS-Fälle. Im Januar 1982 wurde der erste Hämophilie-Patient mit Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PCP) den CDC gemeldet und im Juli 1982 zwei weitere Hämophilie-Patienten mit PCP. Während der folgenden zwölf Monate wurden insgesamt 22 bestätigte AIDS-Fälle bei Hämophilie-Patienten den CDC gemeldet, davon 17 aus den Vereinigten Staaten und fünf außerhalb der Vereinigten Staaten. **Die Hämophiliefälle mit AIDS wurden entweder durch Befragung von Ärzten, Überprüfung von Berichten über Verdachtsfälle in Hämophilie-Patienten oder durch Überprüfung von Pentamidin-**

Anforderungen an die CDC entdeckt, die von Ärzten getätigt wurden, um die PCP zu behandeln. Sobald ein Fall identifiziert war, befragte ein CDC-Angestellter den Patienten oder den behandelnden Arzt persönlich oder über das Telefon und überprüfte alle zugänglichen, klinischen Informationen, z. B. die Art der Erkrankungen, Datum und Methoden der Diagnose, Datum des Beginns von Symptomen, Geschichte der prädisponierenden Faktoren, Behandlungsschemata, Daten und Arten der Bluttransfusion oder Blutprodukttransfusion und demographische Daten, wie Alter, Rasse, Ehestatus, sexuelle Neigungen, Reisegewohnheiten und Wohnungsumfeld. In allen Verdachtsfällen wurde versucht, Labordaten zu erhalten, und wenn dies nicht möglich war, wurden die Tests bei den CDC mit Standardtechniken durchgeführt. Die Daten umfaßten Blutbild, Differential-Blutbild, Blutplättchen und Lymphozytenzahl, T-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotient, in-vitro-Lymphozytenantwort auf Mitogene und Antigene, immunologische Hautteste und Immunglobulinspiegel. Die Hypothese, daß AIDS in diesen Patienten das Resultat der Übertragung eines infektiösen Agens durch Blutprodukte ist, erschien den Autoren logisch. Die Übertragung von Blut und Blutprodukten war bekanntermaßen Ursache der Infektion mit anderen Viren, insbesondere Hepatitis B- und Nicht A/Nicht B-Viren, Zytomegalie- und Epstein-Barr-Viren. Dies war auch in Übereinstimmung mit der Tatsache, daß andere Hochrisikogruppen wie Homosexuelle, intravenös Drogenabhängige und haitianische Einwanderer in die Vereinigten Staaten ebenfalls ein erhöhtes Risiko hatten, Hepatitis B-Infektionen zu erwerben. **Dies ließ vermuten, daß die Hepatitis B ein gutes Modell für die Übertragung von AIDS darstellte.** Obwohl die Zahl der berichteten AIDS-Fälle in Hämophilen mit 1/1 000 von 12 000 bis 17 000 Hämophilie-Patienten in den USA niedrig war, **lag die Zahl bezogen auf Pneumocystis-carinii-Pneumonien (PCP) fünftausendfach über der in der Normalbevölkerung. Der Ausbruch der PCP in Patienten mit Hämophilie schien ein noch junges Ereignis zu sein. Die Autoren konnten nur einen einzigen Bericht einer PCP in einem Hämophilen vor 1981 entdecken.** Der Patient war ein sieben Jahre alter Junge mit Hämophilie A, der eine PCP zwei Monate nach Verabreichung einer hohen Dosis an Corticosteroiden (entzündungshemmende Substanzen) wegen Gelenkblutungen erhalten hatte. **Die durch die Steroid-Therapie verursachte Immunsuppression des Patienten war für die PCP verantwortlich gewesen, und er war deshalb auch nicht als ein AIDS-Fall qualifiziert worden.** Für Hämophilie-Patienten schien der Anfangsteil der Epidemiekurve ähnlich demjenigen, der für die anderen betroffenen Gruppen festgestellt wurde. **Während der Periode von Oktober 1981 bis Juli 1982 wurden drei Patienten entdeckt, vom Juli bis Dezember 1982 sechs zusätzliche Patienten und vom Januar bis Juni 1983 dreizehn zusätzliche Patienten. Bei einem Rückblick konnten für die Phase zwischen 1978 und 1982 keine weiteren Hämophilie-AIDS-Patienten entdeckt werden. Dies stellte eine offensichtliche Verzögerungsphase von zwei bis zweieinhalb Jahren dar zwischen dem Beginn der eigentlichen Epidemie unter den Homosexuellen (Mitte 1979) und dem Erscheinen von AIDS in Patienten mit Hämophilie (Januar 1982). Dies war in Übereinstimmung mit dem, was über die Latenzzeit bei sexuell übertragenem AIDS in homosexuellen Männern bekannt war, plus einer durchschnittlichen Verarbeitungs- und Verteilungszeit für Plasmafaktor-Konzentrate (nach M. Rodell, Firma Armour, zwölf bis fünfzehn Monate) von der Blutabnahme bis zum Verbrauch.** Hämophilie-Patienten erhielten natürlich auch andere Blutprodukte neben Plasmafaktor-Konzentraten wie z. B. Blut- und Plasmatransfusionen während Blutungsepisoden. **Die Möglichkeit, daß einige oder alle der Fälle in Patienten mit Hämophilie mit transfundiertem Blut und weniger mit Plasmafaktor-Konzentraten zusammenhing, konnte nicht ausgeschlossen werden.** Nur ein Patient erhielt Plasmafaktor-Konzentrate alleine. **Blut für Transfusionen wird in der Regel dort verbraucht, wo es gewonnen wird, deshalb mußte erwartet werden, daß die meisten Fälle von Hämophilie-AIDS in Endemieregionen mit hohen Infektionsraten für AIDS, z. B. New York, San Francisco und Los Angeles auftreten würden. Die zufällige geographische Verbreitung des Syndroms in Patienten mit Hämophilie stimmt nicht mit dieser Erwartung überein, sondern damit, daß Plasmafaktor-Konzentrate in wenigen Gebieten produziert und dann breit verteilt werden. Obwohl die epidemiologischen Belege vermuten ließen, daß AIDS von einem übertragbaren infektiösen Agens verursacht wird, konnte die Möglichkeit eines nichtinfektiösen Agens, wie z. B. ein Protein, das das Immunsystem angreift und in Plasmafaktor-Konzentraten übertragen wird, nicht ausgeschlossen werden. Plasmafaktor-Konzentrate kamen erstmals in den späten sechziger Jahren zu breiter Anwendung und deshalb hätte ein solches Agens, wenn es denn verantwortlich für das Syndrom gewesen wäre, bereits vor 1981 durch das Auftreten des AIDS-Syndroms in Erscheinung treten müssen. Darüber hinaus trat das Syndrom in jungen Hämophilie-Patienten auf, die Faktorkonzentrate nur während der letzten paar Jahre erhalten hatten, weshalb die Altersverteilung unter den Hämophilen mit AIDS die Notwendigkeit der Langzeitexposition mit dem potentiellen Agens nicht stützt.** Schließlich zeigt das Auftreten des Syndroms in Patienten, die Bluttransfusionen erhalten hatten, **daß eine einzelne Exposition mit solchen Produkten alleine ausreicht, um die Krankheit in diesen Patienten ohne sonstige Risikofaktoren zu übertragen.**

(121) 1984-04-06, MMWR, 33/13; 181—182. Eine im August 1983 initiierte Studie der CDC zur prospektiven Überwachung medizinischen Personals mit dokumentierter parenteraler (durch Injektionen in die Blutbahn oder in das Gewebe) oder Schleimhautexposition mit potentiell infektiösen Körperflüssigkeiten von AIDS-Patienten. 51 Bedienstete des Gesundheitswesens, die solchermaßen exponiert worden waren, wurden in die Studie aufgenommen. Keiner entwickelte Symptome, die auf AIDS hindeuteten. Das Risiko durch solche Expositionen wird als sehr gering eingestuft, obwohl epidemiologische Untersuchungen mit der Hypothese übereinstimmen, daß AIDS durch ein übertragbares infektiöses Agens hervorgerufen wird, das durch intimen sexuellen Kon-

takt und perkutan (durch die Haut) durch Inokulation mit Blut und Blutprodukten übertragen wird. Die Empfehlungen der CDC zur Verhinderung dieser beobachteten Expositionen werden nahegelegt zu beachten.

(122) 1984-04-07, The Lancet; 753—757. E. Vilmer, C. Rouzioux, F. Brun-Vézinet, A. Fischer, J.C. Chermann, F. Barré-Sinoussi, C. Gazengel, C. Dauguet, P. Manigne, C. Griscelli, L. Montagnier. **Isolierung eines neuen lymphotropen Retrovirus von zwei Geschwistern mit Hämophilie B, einem mit AIDS.**
Ein menschliches T-lymphotropes Retrovirus wurde von T-Lymphozyten von zwei Geschwistern mit Hämophilie B isoliert. Patient 1 hatte AIDS, Patient 2 war gesund. Das Retrovirus unterschied sich von HTLV, war jedoch ähnlich dem LAV in seiner Morphologie und seinem Hauptkernprotein p25. Beide Patienten hatten Antikörper gegen LAV. Die Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit der Hypothese, daß Retroviren durch Plasmaprodukte übertragen werden können. Beide Patienten hatten die gleichen Faktor IX-Präparationen von den selben Herstellern erhalten und hatten spezifische Antikörper gegen LAV, während die Eltern negativ waren. Das Retrovirus kann durch Blutprodukte von offensichtlich gesunden Spendern übertragen werden. Die exakte Quelle der Kontamination — französisches oder amerikanisches Plasma — konnte nicht aufgespürt werden, da keine Serum-Proben des Patienten 1 vor dem Juni 1981 mehr vorhanden waren, einem Zeitpunkt, zu dem er bereits seropositiv für das Virus war. Der beobachtete Abfall der Antikörper zum Zeitpunkt des Auftretens von AIDS ist insofern wichtig, weil dies erklären könnte, warum Antikörper gegen Retroviren nicht in allen AIDS-Fällen entdeckt werden können. Obwohl die exakte Rolle solcher Retroviren in der Pathogenese von AIDS noch bestimmt werden muß, stimmen die erhaltenen Daten damit überein, daß diese Viren an AIDS beteiligt sein müssen. Die isolierten Retroviren sind ähnlich, wenn nicht identisch mit demjenigen, das in einem Homosexuellen mit Lymphadenopathie beschrieben wurde. Der gleiche Typ von Retroviren wurde in kultivierten Lymphozyten von mehreren AIDS-Patienten isoliert, einschließlich einem Homosexuellen mit Kaposi Sarkom, einem Mann aus Haiti und einer Frau aus Zaire. Kein solches Virus konnte von gesunden Spender-Lymphozyten unter den gleichen Bedingungen kultiviert werden. Sero-epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, daß Antikörper gegen das p25-Protein dieser Virusgruppe sehr weit in AIDS-Risikopopulationen verbreitet ist. Diese Viren infizieren OKT4-positive Lymphozyten (= T4-Zellen = T-Helferzellen, die fremdes Eiweiß erkennen und den Abwehrzellen präsentieren, damit diese den richtigen (fremden) Erreger erkennen und ggf. zusammen mit der infizierten Zelle abtöten können). In OKT8-positiven Zellen (= T8-Zellen = Suppressorzellen) können sich diese Viren nicht vermehren.

(123) 1984-05-04, Science, 224; 497—500. M. Popovic, M.G. Sarngadharan, E. Read, R.C. Gallo, Labor für Tumorzellbiologie und nationales Krebsinstitut, Bethesda, Maryland, Abteilung für Zellbiologie, Litton O. Bionetics Inc., Kensington, Maryland. **Nachweis, Isolierung und kontinuierliche Produktion von zytopathischen Retroviren (HTLV III) von Patienten mit AIDS und Prä-AIDS.**
Die Autoren berichten über die Entwicklung eines Zellsystems für den reproduzierbaren Nachweis von menschlichen T-lymphotropen Retroviren (HTLV-Familie) von Patienten mit AIDS oder Zeichen und Symptomen, die häufig AIDS vorausgehen (Prä-AIDS). Die Zellen sind spezifische Klone einer humanen neoplastischen T-Zellinie. Einige der Klone wachsen permanent und produzieren kontinuierlich große Mengen Virus nach Infektion mit zytopathischen Varianten (HTLV III) der HTLV-Familie. Ein zytopathischer Effekt von HTLV III in diesem System ist die Bildung von Riesenzellen in infizierten T-Zellpopulationen, die sehr viele Zellkerne in charakteristischer Ringformation enthalten. Diese Strukturen können als Indikator benutzt werden, um HTLV III in klinischen Proben nachzuweisen. Das System öffnet den Weg zum Routinenachweis von HTLV III und verwandten zytopathischen Varianten von HTLV in Patienten mit AIDS oder Prä-AIDS und gesunden Virusträgern. Es liefert große Mengen an Virus für detaillierte molekulare und immunologische Analysen. Obwohl AIDS-Patienten oft chronisch infiziert sind mit Zytomegalie- oder Hepatitis B-Viren, hatten die Autoren in vorausgegangenen Arbeiten ein Virus der menschlichen T-Zell-lymphotropen Retrovirus-Familie als Ursache von AIDS vorgeschlagen. Diese Familie umfaßt 2 Subgruppen menschlicher Retroviren, die menschliche T-Zell-Leukämie/Lymphom-Viren (HTLV I und HTLV II) genannt werden. Das häufigste Isolat, HTLV I, kann hauptsächlich von Patienten mit Tumoren aus reifen T-Zellen isoliert werden. Sero-epidemiologische Untersuchungen und Hypridisierungsdaten zeigen, daß HTLV I mit T-Zell-Lymphomen in Erwachsenen assoziiert ist, und daß es in bestimmten Gebieten in Südjapan, der Karibik und Afrika endemisch ist. HTLV II wurde erstmals von einem Patienten mit einer T-Zell-Variante, der Haar-Zell-Leukämie, isoliert. Seroepidemiologische Daten und Ergebnisse aus Virus-Isolationsversuchen zeigen, daß sowohl HTLV II als auch HTLV I manchmal in Patienten mit AIDS gefunden werden können. In mehreren Punkten führen die Autoren aus, warum Retroviren der HTLV-Familie als ätiologische Agenzien von AIDS vermutet werden. Dazu gehören die Tatsachen, daß Katzenleukämieviren Immundefizienzen in Katzen verursachen können, daß Retroviren der HTLV-Familie T-Zell-tropisch sind und bevorzugt T-Helferzellen infizieren, daß sie zytopathische Effekte an verschiedenen humanen und tierischen Zellen auslösen, wie die Induktion von Synzytien (Riesenzellen aus mehreren Einzelzellen), daß sie einige T-Zell-Funktionen verändern können, daß sie in einigen Fällen selektiv T-Zellen abtöten können, und daß sie durch Intimkontakt und Blutprodukte übertragen werden können. Die Ergebnisse einer anderen Arbeitsgruppe, die in mehr als 40 % von AIDS-Patienten Antikörper gegen Membranantigene von HTLV I-infizierten Zellen gefunden hatte, finden sich auch in Übereinstimmung mit der Hypothese, daß HTL-Viren an AIDS beteiligt sein könnten. Die Tatsache, daß es häufiger gelang, in AIDS-Patienten Antikörper gegen Membranproteine als gegen interne Strukturproteine des Kerns von HTLV I nachzuweisen, sowie die niedrige Inzidenz der Isolie-

rung von HTLV I oder HTLV II von AIDS-Patienten, läßt jedoch vermuten, daß eine neue Variante in diesen Patienten vorhanden sein könnte. Die Autoren nehmen an, daß Varianten, die einen zytopathischen Effekt haben und ihre Zielzellen nicht wie HTLV I oder HTLV II immortalisieren, in der Verursachung von AIDS eine große Bedeutung haben könnten. In der Tat fanden sie häufig, aber nur vorübergehend, solche Varianten, wenn sie normale T-Zellen als Zielzellen in Kokultivierungsexperimenten oder bei zellfreier Übertragung benutzten. Diese nur vorübergehende Kultivierbarkeit war ihr Haupthindernis in der Isolierung dieser zytopathischen Varianten von HTLV von Patienten mit AIDS oder Prä-AIDS. Sie fanden nun eine Zellinie, die hoch empfänglich für zytopathische Varianten von HTLV ist und die deren Vermehrung erlaubt. Sie konnten diese Viren in diesen Zellen bis zum damaligen Zeitpunkt über mehr als 5 Monate kontinuierlich in Kultur vermehren. Einige wenige T-lymphotrope Retroviren, die sich von HTLV I und HTLV II unterscheiden, aber mit Lymphadenopathie-Syndrom assoziiert sind, wurden bereits früher entdeckt. (Hinweis auf die Arbeiten von Barré-Sinoussi aus der Laborgruppe von Montagnier). Ein solches Virus, LAV genannt, wurde als nicht verwandt mit HTLV I oder HTLV II beschrieben. Auch wurde gefunden, daß 37,5 % der Seren von AIDS-Patienten Antikörper gegen dieses Virus enthielten. Im Gegensatz dazu sei HTLV III mit HTLV I verwandt und gehöre nach allen Kriterien zu dieser Familie der Retroviren. Darüber hinaus reagieren 85 % der Serumproben von Patienten mit AIDS mit Proteinen von HTLV III. Nach diesen Befunden sei es naheliegend, daß HTLV III und LAV verschieden sein könnten. Möglich sei aber auch, daß diese Unterschiede auf ungenügende Charakterisierung des LAV zurückzuführen sind, da dieses Virus noch nicht in eine permanent wachsende Zellinie überführt werden konnte. Dies sei für eine richtige Isolierung notwendig, weil es sonst schwierig sei, genügende Virusmengen zu erhalten.

(124) 1984-05-04, Science, 224; 503—505; J. Schüpbach, M. Popovic, Laboratory of Tumor Cell Biology, Bethesda, Maryland; R. V. Gilden, M. A. Gonda, NCI-Frederick Center Research Facility, Frederick, Maryland; R. C. Gallo Laboratory of Tumor Cell Biology, Bethesda, Maryland; M. G. Sarngadharan, Department of Cell Biology Kensington, Maryland. **Serologische Analyse von Untergruppen humaner T-lymphotroper Retroviren (HTLV III) im Zusammenhang mit AIDS.**

Es sind bisher zwei Hauptuntergruppen der Familie der humanen T-lymphotropen Viren (HTLV) charakterisiert. Diese sind bekannt als HTLV I und II. Beide spielen eine Rolle bei menschlichen Leukämien (Tumoren der weißen Blutzellen) und Lymphomen (Tumoren der Lymphozyten). Zelloberflächen-Antigene (p61 und p65) von HTLV I werden häufig von Antikörpern im Serum von Patienten mit AIDS oder bei Anzeichen oder Symptomen von Prä-AIDS erkannt. Dies legt eine Verbindung von HTLV mit dieser Erkrankung nahe. Eine andere Untergruppe von HTLV, genannt HTLV III, ist nun von vielen Patienten mit AIDS und Prä-AIDS isoliert worden. In den Studien über die im vorliegenden Artikel berichtet wird, wurden Virus-assoziierte Antigene in T-Zell-Klonen, die permanent HTLV III produzierten, mit biochemischen und immunologischen Analysen untersucht. HTLV III-Antigene, durch Antikörper im Serum von AIDS und Prä-AIDS-Patienten entdeckt, sind ähnlich denen, die in anderen Untergruppen von HTLV gefunden wurden. Sie schließen wenigstens 3 serologische nicht verwandte Antigengruppen ein. Eines von ihnen ist assoziiert mit den gruppenspezifischen Antigenen p55 und p24 und ein anderes mit dem Hüllprotein p65, während die Antigene in der dritten Gruppe unbekannten Ursprungs sind. Die Daten zeigen, daß sich HTLV III klar von HTLV I und II unterscheidet, aber andererseits auch mit beiden Viren verwandt ist. HTLV III ist ein Mitglied der HTLV-Familie.

(125) 1984-05-04, Science, 224; 506—508; M. G. Sarngadharan, Department of Cell Biology, Kensington, Maryland; M. Popovic, Laboratory of Tumor Cell Biology, Bethesda, Maryland; L. Bruch, Departement of Cell Biology, Litton; R. C. Gallo, J. Schüpbach, Laboratory of Tumor Cell Biology, National Cancer Institut. **Antikörper-Reaktionen mit humanen T-lymphotrophen Retroviren (HTLV) im Serum von AIDS-Patienten.**

Bei Katzen führt die Infektion mit T-lymphotropen Retroviren zu T-Zell-Proliferationen und Leukämien oder T-Zell-Depletionen und Immunsuppression. Bei Menschen können HTLV I-Retroviren ebenfalls zu T-Zell-Proliferationen und Leukämien führen. Die Untergruppe HTLV II führt in vitro ebenfalls zu T-Zell-Proliferationen, aber seine Rolle bei der Erkrankung ist unklar. Die Viren der dritten Untergruppe humaner T-lymphotroper Retroviren, allgemein HTLV III genannt, sind aus kultivierten Zellen von 48 AIDS-Patienten isoliert worden. Die Biologie von HTLV III und immunologische Analysen der Proteine zeigen, daß dieses Virus ein Mitglied der HTLV-Familie ist, und daß es enger verwandt ist mit HTLV II als mit HTLV I. Serumproben von 88 % der AIDS-Patienten und 79 % der Homosexuellen mit Zeichen und Symptomen von AIDS (Prä-AIDS), jedoch weniger als 1 % der Heterosexuellen, hatten reagierende Antikörper gegen HTLV III-Antigene. Die stärkste immunologische Reaktion scheint gegen p41 gerichtet zu sein, dem Hüll-Antigen des Virus. Die Autoren zeigen die hohe Inzidenz spezifischer Antikörper zu HTLV III bei Patienten mit AIDS und Prä-AIDS. Ferner heben sie hervor, daß HTLV III die wichtigste Ursache für AIDS ist.

(126) 1984-06-09; The Lancet; 1253—1256. F. Brun-Vézinet, F. Barré-Sinoussi, A. G. Saimot, D. Christol, L. Montagnier, C. Rouzioux, D. Klatzmann, W. Rozenbaum, J. C. Gluckmann, J. C. Chermann. **Nachweis von IgG-Antikörpern gegen LAV in Patienten mit AIDS oder LAS.**

IgG-Antikörper gegen LAV wurden in 75 % der untersuchten AIDS-Patienten (n=48) und 90 % der LAS-Patienten (n=51) gefunden. Von 330 Blutspendern war einer LAV-positiv. Bei Homosexuellen ohne AIDS oder LAS wurden in 18 % (n=44) Antikörper nachgewiesen. Von 30 Laborangestellten war keiner positiv. Die geringere Zahl positiver Reaktionen bei AIDS-Patienten wird auf einen Abfall der Antikörper im Spätstadium zurückgeführt. In diesen Fällen ist

die Virusisolierung trotz fehlender Antikörper möglich.

(127) 1984-06-23, The Lancet; 1383—1385. A. Ellrodt, P. LeBras, L. Palazzo, F. Brun-Vézinet, P. Segond, L. Montagnier, F. Barré-Sinoussi, M. T. Nogeyre, F. Rey, C. Rouzioux, R. Caquet, J. C. Chermann. Abteilungen für innere Medizin und Immunologie, Hôpital de Dicétre, Institut Pasteur, Hôpital Claude Bernard, Paris. **Isolierung von menschlichen T-lymphotropen Retro-Viren (LAV) von einem verheirateten zairischen Paar mit AIDS bzw. mit Vorstadien.**
Ein zairisches verheiratetes Paar lebte seit 1981 in Frankreich. Der Mann hatte AIDS, und seine Frau hatte Vorstadien der Erkrankung. Die Infektion mit einem menschlichen T-lymphotropen Retrovirus (Lymphadenopathie assoziiertes Virus) wurde in beiden durch die Isolierung des Virus von ihren kultivierten Lymphozyten und dem Nachweis von spezifischen Antikörpern in Serumproben nachgewiesen. Da das Virus bereits von Patienten in anderen AIDS-Risiko-Kategorien isoliert wurde, stützt dieser Fund des Virus in AIDS-Patienten der afrikanischen Gruppe weiter die Hypothese, daß dieses menschliche Retro-Virus das ätiologische Agens von AIDS ist. Antikörper gegen LAV wurden auch in Seren von AIDS-Patienten in Zaire entdeckt und in einem geringeren Maß in zairischen Kontrollpopulationen. Als ein anderes AIDS-Virus mit ähnlichen Charakteristika wie LAV wurde HTLV III bezeichnet. Es wird zum Berichtszeitpunkt untersucht, ob HTLV III und LAV identische Viren sind. Da die Inkubation für AIDS bis zu vier Jahre dauern kann, könnten die beiden Patienten, über die in dieser Arbeit berichtet wird, ihre Erkrankung in Zaire erworben haben. Die Autoren können nicht feststellen, ob die beiden Patienten AIDS durch sexuellen Kontakt erworben haben oder über andere Übertragungswege. Die Evidenz für eine Rolle für Retro-Viren bei AIDS wird unterstützt durch die Isolierung eines neuen menschlichen T-lymphotropen Retro-Virus (LAV) von Hochrisikogruppen, wie homosexuellen Männern mit Lymphadenopathie-Syndrom, und von AIDS-Patienten, wie z. B. jungen Hämophilie-Patienten mit AIDS. LAV befällt insbesondere die OKT4 positiven T-Helfer-Lymphozyten, die in der zellulären Immundefizienz involviert sind. Epidemiologische Untersuchungen über Antikörper gegen LAV lassen ebenfalls vermuten, daß dieses Virus eine Rolle in der Pathogenese von AIDS spielt. Viele Fälle mit dieser Erkrankung, über die in Europa seit 1983 berichtet wurden, waren schwarze Patienten von Zentral- und Äquatorialafrika oder weiße, die in diesen Bereich gereist waren. Sie haben keine der gewöhnlichen Risikofaktoren. Die Isolierung von LAV in Patienten der afrikanischen Gruppe ohne geographische, ethische und epidemiologische Charakteristika wie die anderen AIDS-Risikogruppen sind eine Bestätigung für seine Rolle in dieser Erkrankung.

(128) 1984-06-30, The Lancet, 1431—1434. R. Carr, E. Edmond, R. J. Prescott, S. E. Veitch, J. F. Peutherer, C. M. Steel, C. A. Ludlam. **Abnormalitäten zirkulierender Lymphozyten-Untergruppen bei Hämophilen aus einer AIDS-freien Population.**
Immunsystem-Marker von 47 Hämophilie-Patienten, die nur mit Blutprodukten aus einer offensichtlich AIDS-freien Population behandelt worden waren, wurden untersucht. In der Hälfte der Hämophilie A-Patienten war die absolute T-Helferzellzahl erniedrigt, was sich in einer reduzierten T-Helfer-/-Suppressorzell-Rate ausdrückte. Serum IgG- und IgA-Konzentrationen waren erhöht. In Hämophilie B-Patienten war die T-Helfer-/-Suppressorzell-Rate ebenfalls erniedrigt, jedoch auf der Basis einer Erhöhung der Suppressorzellzahl. Diese Beobachtungen deuten nach Ansicht der Autoren darauf hin, daß die Veränderungen von der Transfusion von Fremdproteinen herrührt und nicht von einem spezifischen infektiösen Agens. Weiter deute dies darauf hin, daß verschiedene Individuen verschieden empfänglich sind für diese Störungen der Immunität.

(129) 1984-06-30, The Lancet; 1438—1440. B. Safai, J. E. Groopman, M. Popovic, J. Schüpbach, M. G. Sarngadharan, K. Arnett, A. Sliski, R. C. Gallo. **Sero-epidemiologische Studien zur Human-T-Lymphotropic Retrovirus Type III (HTLV III) Verbreitung in AIDS.**
In einer Doppelblindstudie wurden Seren von 34 Patienten mit AIDS, 19 Patienten mit LAS und 14 homosexuellen Männern mit erhöhtem AIDS-Risiko auf Antikörper gegen Proteine des HTLV III untersucht, das aus kultivierten T-Zellen von AIDS-Patienten isoliert worden war. 100 % der AIDS-Patienten und 84 % der LAS-Patienten hatten Antikörper gegen HTLV III. 21 % der gesunden homosexuellen Männer mit erhöhtem AIDS-Risiko waren ebenfalls positiv. Kein heterosexueller Kontrollpatient war positiv. Die Resultate weisen eindeutig darauf hin, daß Antikörper gegen HTLV III AIDS diagnostizieren können oder ein signifikantes Risiko für diese Erkrankung anzeigen. Weiterhin deuten sie darauf hin, daß HTLV III die primäre Ursache des menschlichen AIDS ist. Die Tatsache, daß in immunsupprimierten Patienten mit T- und B-Zell-Lymphomen keine HTLV III-Antikörper gefunden werden konnten, läßt es unwahrscheinlich erscheinen, daß HTLV III in AIDS-Fällen eine opportunistische Infektion ist (Redaktionelle Anmerkung: Erreger ist identisch mit LAV, zuvor in Frankreich isoliert).

(130) 1984-06-30, The Lancet; 1452—1455. A. L. Bloom. **AIDS und andere mögliche immunologische Veränderungen in europäischen Hämophilen.**
An 201 europäische Hämophilie-Zentren wurde ein Fragebogen verschickt, um das Auftreten von AIDS und möglicherweise verwandten klinischen Syndromen in behandelten Hämophilie-Patienten zu erheben. Von 18 Ländern wurden 135 Erhebungsbögen zurückgesandt, die insgesamt 8928 Patienten mit Hämophilie A, 1889 Patienten mit Hämophilie B und 2330 Patienten mit von Willebrand-Syndrom umfaßten. Acht AIDS-Fälle wurden identifiziert, wovon einer ein Hämophilie B-Patient war. Sieben Patienten litten an Infektionen, einer an einem pleomorphen (vielgestaltig) Non-Hodgkin-Lymphom (Lymphknotenkrebs). Drei weitere Patienten mit Lymphomen (Lymphzellen(-knoten)krebs) wurden festgestellt. Drei der Patienten waren bereits tot. 179 Patienten mit möglichen anderen immunologischen Erkrankungen wurden festgestellt, einschließlich 86 Patienten mit Lymphadenopathie. 70 von diesen Fällen mit Lymphadenopathie traten an einem einzigen Zen-

trum in Spanien auf. Mindestens 80 Patienten mit einer Thrombozytopenie wurden identifiziert. Dies zeigt, daß dieser Zustand in behandelten Hämophilie-Patienten sehr viel häufiger vorkommt als in der Allgemeinpopulation. Keine einzige Veränderung konnte auf den Gebrauch irgend eines bestimmten Faktor VIII-Konzentrates zurückgeführt werden. Diese Resultate, zusammen mit drei zuvor bereits berichteten AIDS-Fällen, weisen auf eine Neuerkrankungsrate von 11 Fällen in 13 000 Hämophilie-Patienten hin. Bloom geht von einer infektiösen Genese des AIDS aus, obwohl eine nicht infektiöse Ätiologie nicht definitiv ausgeschlossen werden kann. Die infektiöse Theorie wird durch die Beobachtung ungewöhnlicher opportunistischer Infektionen und von Thrombozytopenien in Hämophilie-Patienten unterstützt, die mit Gerinnungsfaktorpräparaten behandelt worden waren. Zusätzlich sind 18 AIDS-Fälle in den USA durch Bluttransfusionen ohne weitere Risikofaktoren dokumentiert. Die meisten AIDS-Fälle bei Hämophilen kommen in Nordamerika vor. Nur sehr wenige Hämophilie-AIDS-Patienten wurden aus Europa berichtet, obwohl in Amerika produzierte Faktorkonzentrate weit verbreitete Anwendung finden. So gab es nur zwei Fälle im Vereinigten Königreich, drei Fälle in Spanien und einen in Frankreich. Der Bericht repräsentiert einen Überblick über die AIDS- und AIDS-Related Complex- (ARC) (AIDS-Vorstadium) Verbreitung in europäischen Hämophilie-Patienten. Von den 135 Hämophiliezentren, die geantwortet haben, gaben 40 eine geänderte klinische Praxis an vermutlich wegen der Entwicklung von AIDS bei behandelten Hämophilie-Patienten. Von diesen 40 wurden die folgenden Änderungen vorgenommen: Sieben stoppten die Verwendung amerikanischen Materials, 23 reduzierten die Verwendung amerikanischen Materials, 26 erhöhten die Verwendung von Kryopräzipitaten, acht erhöhten die Verwendung von frischgefrorenem Plasma, vier stoppten die Prophylaxe, fünf stoppten wählbare chirurgische Maßnahmen, 11 rieten zur Reduktion von Bewegungsaktivität, vier erhöhten die Verwendung von hitzebehandeltem Konzentrat (Mehrfachmaßnahmen möglich). Eine hohe Anzahl der Hämophilieärzte in einigen Ländern wie z.B. den Niederlanden und Schweden änderten ihre Praxis, aber ungefähr zwei Drittel änderte nichts.

(131) 1984-07-06, Science, 225; 59—62. D. Klatzmann, J.C. Gluckmann, UER Pitié-Salpétiere, Paris, F. Barré-Sinoussi, M.T. Nugyere, C. Daguet, J.C. Chermann, L. Montagnier, Institut Pasteur, Paris, E. Vilmer, C. Griscelli, Hôpital des Enfants Malades, Paris, F. Brun-Vézinet. C. Rouzioux, Hôpital Claude Bernard, Paris. **Selektiver Tropismus von Lymphadenopathie-assoziierten Viren (LAV) für Helfer/Induktor-T-Lymphozyten.**
Durch Trennung der T-Helfer-Induktor(CD4+)T-Lymphozyten-Population von der T-Suppressor (CD8+)Population und anschließender Infektion mit LAV konnte gezeigt werden, daß nur ein Teil der CD4+Zellen infiziert werden konnte. Nur diese Zellen, die zytochemisch zusätzlich charakterisiert wurden, exprimierten Virusantigene und produzierten an ihrer Oberfläche knospende und reife Viruspartikel, wie im Elektronenmikroskop festgestellt werden konnte. Morphologisch waren diese Viren identisch mit LAV. Die für Retroviren spezifische reverse Transkriptase-Aktivität wurde nur in dieser Subpopulation festgestellt. Auch wurden nur in dieser Zellpopulation zytopathische Effekte nachgewiesen. Diese Befunde stimmen mit der Situation in vivo überein, wonach bei LAV-Infektionen nur die Funktionen der T-Helfer-Zellen gestört sind. Die Tatsache, daß in gesunden Trägern, deren Immunsystem noch keine Defekte aufweist, LAV gefunden werden kann, schließt die ursächliche Rolle von LAV bei AIDS nicht aus. Die Inkubationszeit, bis sich AIDS entwickelt, kann sehr variabel sein und lange dauern, und es gibt Befunde, daß sich später AIDS auch in solchen gesunden Trägern entwickelt.

(132) 1984-07-06, Science, 225; 69—72. P.M. Fiorino, V.S. Kalyanaraman, H.W. Haverkos, C.D. Cabradilla, D.T. Warfield, H.W. Jaffe, A.K. Harrison, T.T. Spira, J.S. McDougal, J.W. Curran, F.A. Murphy, D.P. Francis, Center for Infectious Desease, CDC Atlanta. M.S. Gottlieb, University of California, School of Medicine, Los Angeles. D. Goldfinger, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, J.-C. Chermann, F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier, Département de Virologie, Institut Pasteur, Paris. **Lymphadenopathie-assoziiertes Virus: Infektion eines Blutspender-Empfänger-Paares mit AIDS.**
Menschliche Retroviren wurden als ätiologische Agenzien mit AIDS in Zusammenhang gebracht. Belege, die diesen kausalen Zusammenhang unterstützen, beinhalten erstens die Entdeckung von Antikörpern gegen Membran-Antigene von HTLV in Patienten mit AIDS und Lymphadenopathie-Syndromen (aus einer Arbeit von M. Essex, aus dem Jahre 1983 über den Nachweis von HTLV I-Antikörpern in AIDS-Patienten; nicht zitiert), zweitens, die Isolierung eines Retrovirus, das Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) genannt wird, von Lymphozyten von einem homosexuellen Mann mit Lymphadenopathie in Frankreich, drittens Nachweis von Antikörpern gegen Membran-Antigene von HTLV im Serum von Blutspendern für Patienten, die nachfolgend transfusionsassoziiertes AIDS entwickelt hatten (Zitat einer Arbeit von H.W. Jaffe aus Science 223, 1309, 1984; nicht zitiert) und viertens, die Dokumentation der Infektion von Patienten mit AIDS, AIDS-verwandten Erkrankungen und deren Kontaktpersonen durch ein Retrovirus, das HTLV III genannt wird (123—125). Die Autoren berichten in der Arbeit über die Isolierung und Charakterisierung eines Retrovirus aus dem Blut von drei AIDS-Patienten und vergleichen seine antigenetische Verwandtschaft mit HTLV I, HTLV II und LAV. Die Untersuchungen wurden an einem Blutspender-Empfänger-Paar durchgeführt, die beide AIDS entwickelt hatten. Die Blutempfängerin war eine 38jährige Frau, die bis zu einer Gebärmutter-Blutung, die eine Operation erforderte, gesund war. Während der Operation erhielt sie zwei Einheiten Erythrozytenkonzentrat von zwei verschiedenen Spendern. Zwei Wochen nach der Operation entwickelte sie ein mononukleoseähnliches Syndrom, das schrittweise wieder verschwand. Zwei Monate nach der Operation wurde einer der beiden Blutspender für diese Frau als ein 24jähriger homosexueller Mann identifiziert, der wegen oraler Candi-

diasis und Pneumocystis-carinii-Pneumonie hospitalisiert worden war. Sein T-Helfer/T-Suppressorzell-Quotient war zu dieser Zeit 0,02. Der zweite Spender für die betroffene Frau war ein gesunder Mann ohne Risikofaktoren für AIDS. Nach Bekanntwerden der Krankengeschichte des Spenders wurde der Immunstatus der infizierten Frau untersucht. Sie hatte eine Lymphopenie und eine erniedrigte T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate sieben Monate nach der Operation. 13 Monate nach der Operation wurde sie ins Krankenhaus aufgenommen mit einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Ihre T-Helfer/T-Suppressorzell-Rate war 0,46. Sie hatte keine bekannten Risikofaktoren für AIDS und verneinte intravenösen Drogengebrauch, sexuellen Kontakt mit irgendeinem Mitglied einer Gruppe mit erhöhtem AIDS-Risiko und andere Expositionen mit Blut oder Blutprodukten innerhalb der vorausgegangenen fünf Jahre. Für die Untersuchungen wurde auch Blut von einem dritten AIDS-Patienten eingesetzt, 20 Monate nachdem bei ihm Symptome einer generalisierten Lymphadenopathie festgestellt worden waren. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme hatte er schwere opportunistische Infektionen. Er hatte keine epidemiologische Beziehung zu dem Blutspender-Empfänger-Paar. Alle drei Patienten hatten Antikörper gegen LAV, von allen drei Patienten konnten Retroviren isoliert werden, die dem französischen LAV-Isolat morphologisch entsprachen, und die in ihren Hauptkernproteinen p25 keine antigenetische Verwandtschaft hatten mit den p24-Proteinen von HTLV I und HTLV II. Die Autoren stellen fest, daß der endgültige Beweis, daß LAV oder irgendein anderes Virus die Ursache für AIDS ist, Studien verlangt, die **das moderne Äquivalent der Koch'schen Postulate kumulativ erfüllen. Dazu gehört, 1.) daß ein Indikator (Virus, virales Protein oder virale Nukleinsäure) in allen oder fast allen Patienten mit AIDS oder mit Zeichen oder Symptomen, die häufig AIDS vorausgehen, gefunden werden müssen. Es muß gezeigt werden, 2.) daß Antikörper gegen das gleiche Virus sich in konstanter zeitlicher Beziehung zur Entwicklung von AIDS in diesen Patienten bilden. 3.) Die Übertragung desselben Virus auf ein nichtinfiziertes Versuchstier oder nichtinfizierten Menschen muß gezeigt werden mit nachfolgender Entwicklung der Erkrankung. Substantielle Fortschritte in Richtung der Erfüllung der ersten beiden Postulate haben sich bereits eingestellt. Die Befunde, die in dieser Arbeit berichtet werden, tragen zur Erfüllung des dritten Postulates bei. Die Isolierung desselben Retrovirus vom Blut eines Spenders und des Empfängers des Spenderblutes, einer Person mit keiner anderen bekannten Quelle für die Infektion, und der nachfolgenden Entwicklung von AIDS in dieser Empfängerperson läßt vermuten, daß dieses Virus das ätiologische Agens von AIDS ist. Die Isolierung von LAV von anderen AIDS-Patienten und die Identifizierung von LAV-spezifischen Antikörpern in dem Serum von AIDS-Patienten, einschließlich des Spender-Empfänger-Paares aber nicht im Serum von Patienten in Gruppen mit niedriger AIDS-Inzidenz, liefern den Beleg für eine solche ätiologische Beziehung.** Eine ätiologische Beziehung zwischen HTLV III und AIDS wurde von der Gallo-Gruppe berichtet. Für die Autoren ist die wahrscheinlichste Erklärung für die parallel laufende Evidenz, daß HTLV III und LAV die Ursache von AIDS sind, die Identität beider Viren.

(133) 1984-07-07, The Lancet; M. Melbye, R.J. Biggar, J.C. Chermann, L. Montagnier, S. Stenbjerg, P. Ebbesen. **Hohe Prävalenz des Lymphadenopathie-Virus (LAV) in europäischen Hämophilen.**
Das in Frankreich beschriebene humane Retrovirus (LAV) ist wahrscheinlich das ätiologische Agens von AIDS. LAV ist sehr ähnlich, wenn nicht identisch mit dem menschlichen Retrovirus HTLV III isoliert von vielen AIDS-Fällen in den Vereinigten Staaten. 22 Hämophile von Dänemark wurden auf Antikörper gegen LAV untersucht. 14 (64 %) von 22 waren eindeutig positiv für Antikörper gegen dieses Agens incl. einem Hämophilie B-Patienten (Grenzfälle nicht berücksichtigt). Nur einer von 12 im April 1984 am selben Krankenhaus untersuchten Blutspender war seropositiv für Antikörper gegen LAV. Alle Hämophilie-Patienten wurden über mehrere Jahre mit Faktor VIII behandelt. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Prävalenz von LAV unter gesunden Hämophilen. Obwohl noch unklar ist, ob der Besitz von Antikörpern gegen LAV ein erhöhtes AIDS-Risiko für den entsprechenden Patienten bedeutet, haben die meisten AIDS-Patienten Antikörper gegen dieses Agens, **und diese Antikörper sind eindeutig nicht schützend.** Es wird empfohlen, daß Hämophilie-Behandler alternative Therapieformen in Erwägung ziehen, insbesondere für Patienten, die noch nicht Kryopräzipitat-Konzentraten exponiert worden waren. Solange keine spezifischen Teste oder Inaktivierungsverfahren gebräuchlich sind, sollten Kryopräzipitate als wahrscheinlich kontaminiert betrachtet werden.

(134) 1984-07-13, MMWR 33/27; 377—379. D.C. Des Jarlais, M. Marmor et al. **Antikörper gegen ein Retrovirus, das ätiologisch mit AIDS assoziiert ist, in Populationen mit erhöhter Neuerkrankungsrate von AIDS.**
Gut belegte Untersuchungen machen **ein Retrovirus als den ursächlichen Erreger von AIDS verantwortlich. Zwei Prototyp-Isolate wurden beschrieben:** Eines von einem Lymphknoten eines homosexuellen Mannes mit generalisierter Lymphadenopathie, Lymphadenopathie assoziiertes Virus (LAV) genannt (Arbeitsgruppe um L. Montagnier, Paris), und später ein morphologisch ähnliches T-lymphotropes Retrovirus (HTLV III), isoliert von Lymphozyten von AIDS-Patienten (Arbeitsgruppe um R.C. Gallo). **HTLV III wurde in 26 (36 %) von 72 AIDS-Patienten und in 18 (86 %) von 21 Patienten mit AIDS assoziierten Symptomen isoliert. Die Isolierung von Retroviren, die mit LAV identisch sind, von einem Blutspender/-Empfängerpaar, die beide AIDS entwickelt hatten, liefert einen weiteren Beleg dafür, daß dieses Virus das ätiologische Agens von AIDS ist und durch Bluttransfusionen übertragen werden kann.** Obwohl keine vergleichenden Untersuchungen berichtet wurden, **sind HTLV III und LAV wahrscheinlich das gleiche Virus.** Beide sehen im Elektronenmikroskop gleich aus, sind lymphotrop (infizieren und vermehren sich in Lymphozyten) und zytopathisch (zellschädigend) für OKT-4 Zellen (= T-Helferzellen) und immunologisch (mit Hilfe von Antikörpern) nicht unterscheidbar. Antikörper-Teste an einer großen Zahl

von Patienten mit AIDS ergeben gleiche Resultate, egal welches Virus als Antigen benutzt wird, und vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Viren in bezug auf ihre Kernproteine sehr eng verwandt sind. Auf Grund vorläufiger Daten kann angenommen werden, daß die Exposition mit LAV/HTLV III in gewissen Populationen mit erhöhtem AIDS-Risiko relativ verbreitet ist. Antikörper gegen HTLV III wurden bei sechs von 17 (35 %) amerikanischen homosexuellen Männern ohne AIDS-Symptome gefunden. Acht Serumproben (18 %) von 44 homosexuellen Männern ohne Lymphadenopathie, die Patienten einer Klinik für Geschlechtskrankheiten in Paris waren, hatten Antikörper gegen LAV. Der prozentuale Anteil von Personen mit Antikörpern gegen LAV erhöhte sich von 1 % (1 von 100) 1978 über 25 % (12 von 48) 1980 und 65 % (140 von 215) 1984 unter Serumproben von homosexuellen Männern einer Klinik für Geschlechtskrankheiten in San Francisco (D. Francis, nicht publizierte Daten). Unter den genannten Männern, die 1984 getestet wurden und keine klinischen Symptome von AIDS hatten, lag der Anteil derjenigen mit Antikörpern bei 55 % (69 von 126). In New York hatten 87 % (75 von 86) von schwer intravenös Drogenabhängigen ohne AIDS Antikörper gegen LAV. Gemessen mit einem sensitiveren Nachweissystem hatten 58 % (50 von 86) der gleichen Gruppe Antikörper gegen LAV. **Im Gegensatz dazu hatten weniger als 10 % von 35 Methadon-Patienten der gleichen Stadt (Drogenersatzprogramm) nachweisbare Antikörper gegen LAV.** Diese zuletzt genannten Patienten hatten dank Methadon über die drei zurückliegenden Jahre einen stark reduzierten intravenösen Drogenkonsum. **72 % (18 von 25) von asymptomatischen Personen mit Hämophilie A hatten Antikörper gegen LAV.** Alle benutzten zwischen 1980 und 1982 Faktor VIII-Konzentrate. **Der hohe Prozentsatz von Antikörpern gegen LAV/HTLV in diesen Gruppen und der steigende Anteil mit Antikörpern unter homosexuellen Männern in San Francisco unterstützt, daß LAV/HTLV III das ätiologische Agens von AIDS ist. Es zeigt weiterhin, daß unter diesen Populationen die Exposition mit diesem Virus sehr viel häufiger ist als AIDS selbst.** Wenn AIDS dem Muster von anderen Infektionskrankheiten folgt, kann erwartet werden, daß die Reaktionen des Wirtes von subklinisch bis schwer reichen. Milde Erkrankungsstadien von AIDS wurden vermutet, seit über eine hohe Frequenz von Lymphknotenschwellungen (Lymphadenopathie) und immunologischen Abnormitäten in den Hochrisikogruppen berichtet wurde. Die serologischen (Antikörper-) Teste sind genügend sensitiv und spezifisch und somit bei der Einschätzung der Infektionsfrequenz von LAV/HTLV III in gewissen Populationen von großem Wert. Ein positiver Test bedeutet für die meisten Individuen wahrscheinlich, daß irgendwann eine Infektion mit LAV/HTLV III erfolgte. Ob die Person in einem gegebenen Moment noch infiziert oder immun ist, ist nicht zu erkennen, wenn nur der serologische Test als Basis dient. **LAV/HTLV III wurde sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit von Antikörpern isoliert,** aber die Häufigkeit des Virus in Antikörper-positiven Personen muß noch bestimmt werden. Für seropositive Individuen mit milden oder ohne Krankheitszeichen bleibt die Prognose ungewiß. Die Inkubationsperiode für die lebensbedrohlichen Manifestationen von AIDS reichen von einem Jahr bis zu mehr als vier Jahren. Weitere Studien sind nötig, um diese Probleme zu lösen und die Risikofaktoren für die Übertragung des Virus zu bestimmen. Die Hauptwege der Transmission bleiben dadurch unberührt.

(135) 1984-07-20, Science, 225; 321—323. V. S. Kalyanaraman, C. D. Cabradilla, J. P. Getchell, R. Narayanan, T. J. Spira, J. Kaplan, D. Fischbein, H. W. Jaffe, J. W. Curran, D. P. Francis, Center for Infections Diseases, Centers for Disease Control, E. H. Braff, San Francisco City-Klinik, San Francisco, California, J. C. Chermann, F. Barré-Sinoussi, L. Montagnier, Institut Pasteur, Paris. **Antikörper gegen das Core(Kern)-Protein von Lymphadenopathie-assoziiertem Virus (LAV) in Patienten mit AIDS.**

Antikörper gegen LAV p25 (Core-Protein) wurden im Serum von 51/125 AIDS-Patienten, 81/113 Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom, 0 von 70 Mitarbeitern der CDC, von denen einige Proben von AIDS-Patienten handhabten, und 0 von 189 zufällig ausgewählten Blutspendern gefunden. In einer Gruppe von 100 homosexuellen Männern in San Francisco, deren Serum 1978 gewonnen wurde, hatte nur einer Antikörper gegen LAV p25. Im Gegensatz dazu hatten 12/50 homosexuelle Männer aus der gleichen Gemeinschaft Antikörper gegen LAV p25 im Serum, das 1984 gewonnen wurde. In den USA wurde 1984 ein anderes T-lymphotropes Retrovirus, HTLV III genannt, unter ähnlichen Umständen wie LAV isoliert. Auch bei diesem Virus **wurden in einem hohen Prozentsatz der Personen, die AIDS oder LAS hatten, Antikörper gegen virale Proteine gefunden.** Nach Ansicht der Autoren ist es möglich, daß LAV und HTLV III das gleiche Virus sind. Die Tatsache, daß in AIDS-Patienten weniger häufig Antikörper gegen LAV gefunden werden, führen die Autoren darauf zurück, daß die Patienten im AIDS-Stadium eine so starke Immunsuppression haben, daß die Antikörper verschwinden. Dies zeigt sich auch z. B. an Patienten mit Kaposi Sarkomen, bei denen der Anteil solcher, die Antikörper haben, 63 % beträgt, während bei solchen, die opportunistische Infektionen haben, der Anteil bei 34 % liegt. Kaposi-Patienten haben nachgewiesenermaßen einen besseren Immunstatus als Patienten mit opportunistischen Infektionen. **Es wird deshalb erwartet, daß die Patienten Antikörper gegen virales Hüllprotein auch noch in späteren Stadien haben, was in ersten Untersuchungen mit HTLV III gezeigt werden konnte.** In einer Fußnote berichten die Autoren, daß, wenn sie Antikörper gegen virale Komplettlysate (Test auf Core- und Hüll-Antikörper) in den Patienten untersuchen, sie einen höheren Prozentsatz an Positiven finden, der bei 95 % unter den LAS-Patienten liegt und zwischen 70 und 95 % unter den AIDS-Patienten.

(136) 1984-07-22, MMWR, 33/24; 337—339. **Aktualisierung der Fallzahlen zu AIDS in den Vereinigten Staaten.**

Bis zum 18. Juni 1984 wurden **4 918 AIDS-Fälle gemeldet.** Über 70 % der erwachsenen AIDS-Patienten und nahezu 80 % der pädiatrischen Fälle wurden seit Januar 1983 gemeldet. 2 221 (45 %) aller gemeldeten AIDS-Patienten sind verstorben (45 % der Erwachsenen, 68 % der Kinder). **Mehr als 77 % der Patienten**

sind gestorben, die vor Juli 1982 diagnostiziert worden waren. 1 % der Patienten sind Hämophile, 1 % sind heterosexuelle Partner von Personen mit hohem AIDS-Risiko und weitere 1 % Bluttransfusionsempfänger. **Die 52 erwachsenen Patienten mit transfusionsassoziiertem AIDS haben keine anderen Risikofaktoren als Transfusionen von Blut und Blutkomponenten in den fünf Jahren vor Beginn ihrer Krankheit.** 27 (52 %) sind verstorben. Von 57 Patienten mit einem Alter unter fünf Jahren hatten 12 Transfusionen mit Blut oder Blutkomponenten vor Beginn ihrer Erkrankung. Die Neuerkrankungsrate von AIDS wächst weiter doch mit einer geringeren Rate als Anfang 1983. **Die geographische Verteilung von AIDS in Kindern unter fünf Jahren ist ähnlich wie die bei erwachsenen AIDS-Patienten und in Übereinstimmung mit der Übertragung durch betroffene Mütter vor oder nach der Geburt oder der Übertragung durch Bluttransfusionen.**

(137) 1984-07-28, The Lancet; 229—230. E. Vilmer, A. Fischer, C. Griscelli, Hôpital des Enfants Malades, Paris, F. Barré-Sinoussi, V. Vie, J.C. Chermann, L. Montagnier, Abteilung für Virologie, Institut Pasteur, Paris, C. Rouzioux, F. Brun-Vézinet, Zentrales Virologielabor, Hôpital Claude Bernard, Paris, W. Rosenbaum, Hôpital La Pitié Salpétiere, Paris. **Mögliche Übertragung eines menschlichen lymphotropen Retro-Virus (LAV) von einer Mutter auf ein Kind mit AIDS.**

Beschrieben wird die mögliche Übertragung von LAV **von der Mutter auf das Kind in drei nichtverwandten Familien,** bei denen Familienmitglieder AIDS-Manifestationen hatten oder Symptome, die mit AIDS in Beziehung stehen. In keiner Familie gab es Risikofaktoren für AIDS außer dem ethnischen Ursprung, und kein Kind hatte je eine Bluttransfusion erhalten. In Familie 1 war ein vier Monate alter haitianischer Junge betroffen, der Lymphadenopathie und nachfolgend Pneumocystis-carinii-Pneumonie entwickelte. Der Junge hatte auch neurologische Symptome mit einer Atrophie der Hirnrinde. Nach der Geburt entwickelten sich in der Mutter zunehmend AIDS-Symptome. Die genetisch nicht identische Zwillingsschwester entwickelte sich normal. LAV konnte in den T-Lymphozyten bei diesem Kind und seiner Mutter nachgewiesen werden, nicht jedoch bei der gesunden Schwester. Ansonsten wurden in der übrigen Familie ebenfalls Antikörper gegen LAV nachgewiesen. In Familie 2, ebenfalls aus Haiti, hatten beide Eltern AIDS-Symptome und opportunistische Infektionen. Ihr einziges Kind hatte Durchfälle nach der Geburt und vergrößerte Lymphknoten. LAV-Antikörper wurden im Serum des Kindes und seiner Eltern nachgewiesen. In Familie 3 hatte das einen Monat alte zairische Kind wiederholt Durchfälle, schwere Sepsis (Blutvergiftung) und Lymphadenopathie, gefolgt von Candidiasis und einer Pneumonie. Zytomegalie-Virus konnte nach 15 Monaten aus dem Blut isoliert werden. Die Mutter hatte die ersten AIDS-Symptome zwei Monate nach der Geburt und starb 10 Monate später aufgrund multipler Infekte. Zwischen fünf und sieben Monaten nach der Geburt fielen die T4-Zellen auf 0. LAV konnte nicht entdeckt werden, aber das Kind und die Mutter hatten Antikörper gegen LAV. In der Familie 2 geschah die Übertragung von LAV wahrscheinlich in utero (während der Schwangerschaft), da die ersten Symptome von AIDS bereits sehr früh nach der Geburt auftraten.

(138) 1984-08-03, MMWR, 33/30; 442—443. H. McClure et al. **Experimentelle Infektionen von Schimpansen mit dem Lymphadenopathie-Virus (LAV).**

Sechs Tage nach Inokulation von zwei Schimpansen mit LAV konnte das Virus erstmals aus den Lymphozyten beider Tiere isoliert und nachgewiesen werden. **Die Isolierung gelang wiederholt bis vier Monate nach der Überimpfung.** Antikörper gegen das Kernprotein p25 wurden zum ersten Mal drei Monate nach der Überimpfung gemessen. Nur in einem Tier verringerte sich der T4-/T8-Quotient. Zeichen einer klinischen Erkrankung wurden in keinem Tier festgestellt. In einer zweiten Studie, wo HTLV III in Schimpansen überimpft wurde, entwickelte ein Tier ein Lymphadenopathie-Syndrom. Eine Erniedrigung der T4-/T8-Rate wurde ebenfalls beobachtet. Übertragungsexperimente an Primaten (Menschenaffen) waren an den CDC und National Institute of Health (NIH) schon längere Zeit im Gange. LAV, HTLV III und menschliches AIDS-Gewebe wurde mehreren Primatenspezies (Menschenaffenarten) überimpft. Erkrankungen oder Lymphozytenveränderungen wurden nicht beobachtet.

(139) 1984-08-24, Science, 225; 840—842. J.A. Levy, A.D. Hoffmann, S.M. Kramer, J.A. Landis, J.M. Shimabukuro, Krebsforschungsinstitut, Abteilung für Medizin, University of California School of Medicine, San Francisco; L.S. Oshiro, Labor für Virus- und Rikkettsien-Erkrankungen, California Departement of Health Services, Berkley. **Isolierung von zytopathischen Retroviren von AIDS-Patienten aus San Francisco.**

Die Autoren berichten, daß weltweit über 4 000 Menschen AIDS erworben haben, 600 allein in San Francisco. Darüber hinaus haben viele Patienten unerklärliche Lymphadenopathien, die wahrscheinlich von dem Agens, das für AIDS verantwortlich ist, verursacht wird. Im Vorjahr wurden 2 verschiedene Retroviren von AIDS-Patienten isoliert. Eines der beiden ist ein menschliches T-Zell-Leukämievirus (HTLV I), das mit T-Zell-Leukämien in Menschen assoziiert ist und die typische Morphologie von C-Typ-Retroviren hat. Das Virus immortalisiert T-Zellen und induziert dadurch permanent wachsende Zellinien. Das andere Lymphadenopathie assoziierte Retrovirus (LAV) wurde vom Lymphknoten eines Patienten mit Lymphadenopathie isoliert und konnte nachfolgend auch in Patienten mit AIDS entdeckt werden. LAV hat eine D-Typ-Morphologie und verursacht zytopathische Veränderungen in T-Zellen. Im Gegensatz zu HTLV I, das primär zellassoziiert ist, ist LAV auch infektiös in Kulturflüssigkeiten. Ein drittes Retrovirus, HTLV III, wurde kurz vor Erscheinen dieses Berichtes aus AIDS-Patienten und Patienten mit AIDS-verwandten Syndromen isoliert. Dieses Virus reagiert kreuz mit HTLV I und HTLV II, hat aber wie LAV die Morphologie von D-Typ-Retroviren und verursacht zytopathische Veränderungen in Lymphozyten. Die Autoren versuchten, das für AIDS verantwortliche infektiöse Agens in homosexuellen Patienten von San Francisco zu isolieren, und fanden

ein lymphozytopathisches Retrovirus, das LAV ähnlich ist. Serologische Untersuchungen zeigen eine hohe Prävalenz von Antikörpern gegen dieses AIDS-assoziierte Retrovirus (ARV) in Individuen von San Francisco. Virusisolate gelangen aus 53 % der AIDS-Patienten mit Kaposi Sarkomen (22/41), aus keinen Patienten mit opportunistischen Infektionen (0/4), aber aus 50 % (5/10) von Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom. Weitere Isolate gelangen aus männlichen Sexualpartnern von AIDS-Patienten (21,4 %) und klinisch gesunden homosexuellen Männern (22 %). Nur in 4 % (1/23) von klinisch gesunden Heterosexuellen konnten Viren isoliert werden. Eine noch deutlichere Korrelation zwischen Patienten mit AIDS und AIDS indizierenden Symptomen wurde nach Untersuchung auf virale Antikörper festgestellt. 88 % der Patienten mit Kaposi-Sarkom (59/76) hatten Antikörper gegen ARV, während nur 13 % (7/55) Antikörper gegen HTLV I hatten. Bei Patienten mit opportunistischen Infektionen hatten 100 % (19/19) ARV-Antikörper und nur 20 % (1/5) HTLV I-Antikörper. Bei Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom wurden in 81 % (22/27) ARV-Antikörper gefunden und nur in 8 % (1/13) HLTV I-Antikörper. Männliche Sexualpartner von AIDS-Patienten hatten zu 93 % (13/14) ARV-Antikörper und zu 5 % (1/19) HTLV I-Antikörper. Bei klinisch gesunden homosexuellen Männern lagen die Werte bei 57 % (27/47) zu 8 % (1/13). In klinisch gesunden heterosexuellen Individuen wurden weder Antikörper gegen ARV (0/56) noch HTLV I (0/12) gefunden. **Alle Patienten, von deren Seren ARV isoliert werden konnte, hatten auch Antikörper gegen das Virus.** Antikörper gegen LAV wurden in etwas niedrigeren Prozentsätzen als gegen ARV gefunden, was aber nach Ansicht der Autoren methodische Ursachen hatte. Die Prozentzahlen lagen jedoch deutlich über denen von HTLV I. **Eine Kontamination der eigenen Kulturen mit dem französischen LAV-Isolat war ausgeschlossen, da das Labor nie französische Virus-Isolate erhalten hatte. Die biologischen Eigenschaften** der isolierten Retroviren **und ihre hohe Prävalenz in AIDS-Patienten lassen** nach Ansicht der Autoren **sicher vermuten, daß diese Retroviren die Erkrankung verursachen können.**

(140) 1984-09-29, The Lancet; 722—723. J. A. Levy, G. Mitra, M. M. Mozen. Krebsforschungsinstitut, Departement of Medicine, University of California, School of Medicine, San Francisco, Cutter Laboratories, Berkeley. **Inaktivierung von infektiösen Retroviren, die Faktor VIII-Konzentraten zugesetzt wurden.**
In bezug auf die Veröffentlichungen der Gruppe um Montagnier in Frankreich 1983 und der Gruppe um Gallo und Levy in den USA 1984 gehen die Autoren davon aus, daß ein lymphozytopathisches Retrovirus mit größter Wahrscheinlichkeit für AIDS verantwortlich ist. Da AIDS in Hämophilen aufgetreten ist, die Faktor VIII-Konzentrate erhalten hatten, wird angenommen, daß das AIDS auslösende infektiöse Agens in diesen Präparationen vorhanden war. Mehrere Studien lassen vermuten, daß das Hepatitis A-, B- und Nicht A/Nicht B-Virus sowie das humane Parvo-Virus (SPLV) durch Faktor VIII-Präparationen übertragen werden kann. Behüllte Viren wie Herpes- und Retroviren könnten in bezug auf den Konzentrationsprozeß sensibler sein. So sind zum Beispiel Antikörper gegen Epstein-Barr- und Zytomegalie-Viren (Hüll-Viren) in Hämophilie-Patienten nicht häufiger zu finden als in Kontrollpersonen. Darüber hinaus sind Zytomegalie-Viren hochsensibel gegenüber Einfrieren und Auftauen, und Retroviren können mit Hilfe eines Komplementrezeptors auf ihren Membranen durch Inkubation mit menschlichem Plasma oder Serum lysiert werden. In der Produktion von Faktor VIII-Konzentraten wurden Hitzeverfahren eingeführt, um den möglichen Transfer von infektiösen Agenzien in diesen Produkten zu verhindern. Die Autoren untersuchten die Fähigkeit von Retroviren, den Produktionsbedingungen von Faktor VIII-Konzentraten zu widerstehen, und den Effekt einer nachgeschalteten Erhitzung auf die Infektiosität des Virus. Ein signifikanter Anteil von hitzelabilen Retroviren, die empfindlich gegenüber Einfrieren und Auftauen sind, widersteht den Verfahrensabläufen, die zur Herstellung von Faktor VIII-Präparaten eingesetzt werden. Eine substantielle Inaktivierung konnte nur gefunden werden, nachdem lyophilisierte Proben von Faktor VIII für mehrere Stunden auf 68 ° C erhitzt worden waren. **Diese Ergebnisse unterstützen frühere Befunde, daß Retroviren gegenüber Gefriertrocknung resistent sind, und daß sie in einer lyophilisierten Form für mindestens ein Jahr ohne Verlust an infektiösem Titer gelagert werden können. Die Resistenz von lyophilisierten Retroviren gegenüber der Hitzebehandlung steht im Gegensatz zur Sensitivität dieser Viren in flüssiger Phase gegenüber Einfrieren und Auftauen (der Titer fällt einhundert- bis eintausendfach) und gegenüber Erhitzung (vollständige Inaktivierung bei 65 ° C über eine Stunde).** Es scheint, daß Retroviren in lyophilisierter Form (vielleicht geschützt durch Faktor VIII-Konzentrat) gegenüber Hitze und Temperaturänderung resistenter werden. Diese Untersuchungen lassen vermuten, daß, **wenn infektiöse Retroviren in humanem Plasma in Titern von über hundert infektiösen Partikeln pro Milliliter vorhanden sind, einige den Prozeß der Faktor VIII-Konzentration überleben können und deshalb als infektiöse Agenzien in Patienten mit Hämophilie übertragen werden können.** Humane Retroviren wurden in Lymphozyten aus Patienten mit AIDS kultiviert (die Autoren beziehen sich auf LAV, HTLV III und ARV) und diese Viren sind höchstwahrscheinlich auch in Faktor VIII-Konzentraten vorhanden. Die Ergebnisse lassen auch vermuten, daß die lymphozytopathischen Retroviren, die von AIDS-Patienten isoliert wurden, auch in Plasma vorhanden sein können. **Längeres Erhitzen auf 68 ° C inaktiviert Retroviren und die Einführung dieser Prozedur in der Herstellung von Faktor VIII-Konzentraten sollte in einem Material resultieren, das frei ist von infektiösen Viren. Die Daten stimmen nach Ansicht der Autoren überein mit der Hypothese, daß Retroviren das ätiologische Agens von AIDS sind.**

(141) 1984-10, Zweites Rundtischgespräch „therapiebedingte Infektionen und Immundefekte bei Hämophilen"; 15. Hämophilie-Symposium Hamburg 1984. Herausgeber: G. Landbeck, R. Marx, Springer-Verlag Berlin/Heidelberg. P. Wernet, E. M. Schneider, K.

Jaschonek, F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, M. Kessler, H. H. Brackmann, H. Egli. **Bestimmung von LAV 1-Antikörpern in Hämophilie-Patienten mit unterschiedlichen Arten der Faktor VIII-Substitution: Überraschendes Fehlen von LAV 1-Antikörpern nach exklusivem Gebrauch von hitzebehandelten Faktor VIII-Konzentraten.**
Serum-Proben von 164 Hämophilie A-Patienten wurden 1983 und 1984 gesammelt und auf die Anwesenheit von LAV 1-Antikörpern getestet. Um das Risiko der Übertragung der Non A/Non B-Hepatitis zu reduzieren, hat das Hämophilie-Behandlungszentrum Bonn hitzebehandelte Faktor VIII-Konzentrate während der vorausgegangenen 3 Jahre einer substantiellen Zahl von Patienten verabreicht. Aus der Analyse der LAV-Antikörper in den Seren von diesen Patienten wurde deutlich, daß solche Hitzevorbehandlung von Faktor VIII-Präparationen die LAV 1-Antikörper-Positivität eliminert. Drei Schlußfolgerungen können gezogen werden: 1. LAV-Antikörper sind häufig im Serum von Hämophilie-Patienten zu finden. 2. Behandlung mit feuchter Hitze oder Dampf von Faktor VIII-Konzentraten führte nicht zum Auftreten von LAV 1-Antikörpern. 3. Phänotypische Oberflächen-Marker von Lymphozyten von LAV 1-Antikörpern positiven oder negativen Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede in den untersuchten Proben. Einleitend führen die Autoren aus, daß das Lymphadenopathie-assoziierte Virus (LAV 1) als exogenes menschliches T-Zellymphotropes Virus identifiziert worden ist und von Lymphknotenmaterial eines homosexuellen Mannes und nachfolgend von T-Zellen von Hämophilie-Patienten und anderen Patienten mit AIDS isoliert worden ist. IgG-Antikörper gegen LAV 1 wurden in einem hohen Prozentsatz solcher Patienten nachgewiesen. Die Präferenz von LAV 1 für die Subpopulation der T-Helfer/Induktor (T4+)-T-Lymphozyten und seine Fähigkeit, in diesen Zellen zytopathische Veränderungen hervorzurufen, sowie Antikörper gegen LAV 1 in Personen mit AIDS oder solchen, die zu Hauptrisikogruppen gehören, macht dieses Virus zu einem fast sicheren ätiologischen Agens für diese Erkrankung. Wegen des offensichtlichen Risikos einer Non A/Non B-Hepatitisinfektion durch Anwendung von Faktor VIII-Konzentraten, wurde ein großer Teil der analysierten Patienten mit pasteurisierten Faktor VIII-Präparationen behandelt. In diesen Hämophilie-Patienten scheinen LAV-Antikörper zu fehlen. Deshalb kann die Hitzebehandlung von Faktor VIII-Konzentraten die Gefahr einer Infektion mit dem AIDS-Virus komplett beenden. Insgesamt wurden 164 Hämophilie A-Patienten, hauptsächlich vom Hämophilie-Behandlungszentrum Bonn und in einer geringen Anzahl von der Universität Tübingen untersucht. 90 % gehörten zu der Gruppe, die mit großen Mengen Faktor VIII über mehrere Jahre substituiert wurden. Von den 109 Hämophilie-Patienten, die mit konventionellen, nicht hitzebehandelten Konzentraten behandelt wurden, waren 71 (65 %) LAV 1-Antikörper positiv. Von 26 Patienten, die während der vorausgegangenen sechs bis 24 Monaten hitzebehandeltes Behring-HS-Präparat bekommen hatten, waren 10 (38 %) LAV 1-Antikörper positiv. Von den 17 Patienten, die exklusiv mit Behring-HS und den 12 Patienten, die exklusiv mit Immuno-TIM 3 behandelt wurden, war kein einziger positiv für LAV 1-Antikörper. Für alle Gruppen ergab sich eine durchschnittliche Seropositivität von 49 %. Bereits im August 1984 wurde auf dem internationalen Hämophilie-Kongreß in Rio de Janeiro von der Arbeitsgruppe über Hämophilie-Patienten ohne LAV 1-Antikörper berichtet, die exklusiv mit Behring-HS behandelt worden waren. Deshalb läßt die mittlerweile größere untersuchte Hämophiliegruppe, die mit pasteurisierten (feuchte Hitze) Faktor VIII-Präparationen behandelt wurde, schließen, daß diese Behandlung nicht zu nachweisbaren Mengen an LAV 1-Antikörpern im Serum derjenigen Patienten führt, die nie mit anderen Faktor VIII-Präparationen behandelt wurden. Die Behandlung mit solchen Faktor VIII-Präparationen muß als augenscheinlich sicher bezeichnet werden, um vor der möglichen Infektion mit dem AIDS-Virus LAV 1 zu schützen. Die spätere Verabreichung von Behring-HS bei Patienten, die zuvor noch mit unsterilisierten Faktoren behandelt wurden, hat einen deutlich vorteilhaften Effekt für die Mehrzahl der Patienten in bezug auf die Positivität von LAV 1-Antikörpern. Der häufige Nachweis von hohen LAV 1-Antikörper-Titern in Hämophilie-Patienten, die mit konventionellen Faktor VIII-Konzentraten behandelt wurden, könnte anzeigen, daß die LAV-Antikörper von einer humoralen Immunantwort stammen, die in diesen Patienten gegen spezifische virale Proteine oder sogar lebendes Virus ausgelöst wird. Wenn die gegenwärtigen Möglichkeiten abgewogen werden, sollte mit der exklusiven Anwendung von hitzesterilisierten Faktor VIII-Produkten in allen Hämophilie-Patienten nun begonnen werden, um das Auftreten von LAV 1-Antikörpern zu vermeiden.

(142) 1984-10, Zweites Rundtischgespräch „therapiebedingte Infektionen und Immundefekte bei Hämophilen"; 15. Hämophilie-Symposium Hamburg 1984; Herausgeber: G. Landbeck, R. Marx; Springer-Verlag Berlin/Heidelberg. E. M. Schneider, P. Wernet, P. Ostendorf, F. Barré-Sinoussi, J. C. Chermann, M. Kessler, H. H. Brackmann, H. Egli. **Daten über Oberflächen-Marker und funktionelle Analyse von Hämophilie-Patienten mit und ohne Antikörper gegen LAV 1.**
In der Einleitung berichten die Autoren, daß Hämophilie-Patienten an einer Reihe von Dysfunktionen der zellulären und humoralen Immunität leiden. Zusätzlich zu Phänomenen, die durch eine antigene Überladung durch die Faktor VIII- und Faktor IX-Substitution resultiert, möglicherweise durch eine Alloantigen-Kontamination in den Präparationen, wurden als verantwortliche Parameter auch latente virale Infektionen mit Zytomegalie-Virus, Hepatitis B- und Nicht A/Nicht B-Virus vorgeschlagen. Der Nachweis von Antikörpern gegen LAV 1/HTLV III in einem Teil dieser Patienten entfachte die Diskussion, ob diese Virusart signifikant zur Pathogenese des Immunsystems beiträgt. Im Gegensatz zu der steigenden Prozentzahl der Hämophilie-Patienten, die AIDS oder AIDS-related Symptome von 1981/1982 bis Oktober 1984 entwickelt haben, zeigen jüngste Studien, daß die Zahl der AIDS-Fälle, die in Hämophilen berichtet werden, nicht so schnell ansteigen wie die in anderen Risikogruppen (Homosexuellen, Drogenabhängigen und deren heterosexuellen Partner). Bis

zum Berichtszeitpunkt war es nicht möglich, das Vorhandensein von protektiven Mechanismen gegen LAV induzierte Immundefizienz in ausgewählten Individuen komplett auszuschließen. In der vorgelegten Studie wurde deshalb die zytotoxische-, Helfer- und suppressive Aktivität von in vivo aktivierten T-Zellen von ausgesuchten Hämophilie-Patienten untersucht und mit normalen Kontrollen und Knochenmarks-Transplantationspatienten verglichen. Die Patienten stammten von den Hämophiliezentren Bonn und Tübingen. Zum Teil bestand die untersuchte Gruppe aus Patienten mit deutlicher Lymphadenopathie, gestörten Leberfunktionen und hohen Mengen an Faktor VIII- oder Faktor IX-Substitution. Von 32 untersuchten Hämophilie A-Patienten waren 26 positiv für Antikörper gegen LAV 1 und HTLV III. Von 7 Hämophilie-Patienten waren 4 Patienten positiv mit beiden Antikörpernachweissystemen. Während zwischen LAV 1 positiven und negativen Hämophilie-Patienten keine wesentlichen immunologischen Unterschiede in den isolierten Lymphozyten gefunden wurden, wurden jedoch die niedrigsten Werte an T-Helfer- und T-Suppressorzellen in den peripheren Lymphozyten von Antikörper positiven Patienten gefunden. In der Diskussion beschreiben die Autoren, daß die Beteiligung von LAV und HTLV III an der Pathogenese von AIDS durch Faktor VIII-Substitution durch die Tatsache bewiesen wurde, daß die Patienten AIDS entwickelten, ohne andere Risikofaktoren zu haben. Nach wie vor seien jedoch die allgemeinen Bedingungen unklar, die letztlich zur Manifestation der Erkrankung führen. Sogar bei Fällen der tatsächlichen Identifizierung von lebenden Viren in Zellen, die von Patienten isoliert wurden, konnte keine absolute Prognose eines tödlichen Ausganges abgeleitet werden. Die Tatsache, **daß die Menge der Faktor VIII-Substitution nicht in Beziehung steht zu dem LAV 1-Antikörpertiter, ist ein starkes Argument für die Replikation des Virus in vivo.** Andererseits sollte diskutiert werden, ob hohe LAV 1-Titer, induziert durch extreme Faktor VIII-Substitutionsprotokolle, protektiv sein könnten, indem die virale Replikation in vivo blockiert wird. Die Autoren gehen in der Diskussion auch auf Studien ein, wonach wiederholt gezeigt werden konnte, daß Monozyten ebenfalls wie T-Lymphozyten durch LAV 1 infiziert werden können, was zu Veränderungen der Immunfunktion führt. Die Infektion könnte über den gleichen Rezeptor (OKT4-Antigen) stattfinden, oder das Virus könnte durch einen Komplex mit spezifischen Antikörpern durch den Makrophagen über seinen FC-Rezeptor internalisiert werden. (FC-Rezeptoren vermitteln die Aufnahme von Antigen-Antikörperkomplexen). Die Tatsache, daß die Makrophagen und die Monozyten eine große Rolle spielen in der Pathogenese von AIDS, könnte weiterhin dadurch dokumentiert sein, daß es nicht gelungen ist, die Erkrankung durch Knochenmarkstransplantation zu kurieren. Die Behandlungen zur Knochenmarkstransplantation sind offensichtlich nicht effektiv bei der Elimination dieses Zelltyps. Deshalb können transplantierte T-Zellen von diesem Virus schnell wieder reinfiziert werden, was zu einem Wiederauftreten des Syndroms nach einer kurzen Zeitspanne führt. Deshalb sei nach Auffassung der Autoren die Art und Weise der LAV-Infektion oder Schutz vor Infektion der wichtigste Punkt in bezug auf den klinischen Verlauf in Patienten, sobald sie lebendes Virus haben. Sie spekulieren, daß Antikörper zu einer Virusstabilisierung führen könnte, die die Aufnahme über FC-Rezeptoren oder Rezeptoren für Immunkomplexe ermöglicht.

(143) 1984-10-26, MMWR 33/42; 589—592. **Aktualisierung der AIDS-Fallzahlen in Hämophilen.**
Seit dem ersten Fallbericht im Juli 1982 stieg die Zahl der Hämophilie-Patienten mit AIDS jedes Jahr an. 1981 wurde ein Fall in Amerika berichtet, 1982 acht, 1983 14 und bis zum 15. Oktober 1984 29 Fälle; zusammen 52 Fälle. Drei von den 52 Fällen hatten außer Hämophilie noch andere Risikofaktoren für AIDS. Die 52 Patienten verteilten sich auf 22 Staaten. 30 Hämophilie-Patienten mit AIDS waren verstorben. In neun Fällen waren Faktor VIII-Konzentrate die einzigen Blutprodukte, die in den rückliegenden fünf Jahren vor der Diagnose benutzt wurden. Der einzige Patient mit Kaposi Sarkom hatte einen Faktor V-Mangel und benutzte große Mengen von Plasma und Faktor-Konzentraten. **In 18 (82 %) von 22 getesteten Hämophilie-AIDS-Patienten wurden Antikörper gegen AIDS-Virus-Antigene nachgewiesen.** Von 200 untersuchten Empfängern von Faktor VIII- und 36 Empfängern von Faktor IX-Konzentraten, die Material von amerikanischen Spendern erhalten hatten, wurde eine **Prävalenz von 74 % bei den Faktor VIII-Empfängern und von 39 % bei den Faktor IX-Empfängern für Antikörper gegen das AIDS-Virus** festgestellt. Nur prospektive Studien können bestimmen, wie hoch das AIDS-Risiko für positive Individuen ist. **In einer Studie, in der die Hitzestabilität von Mäuse-Retro-Viren untersucht wurde, fiel der virale Titer von 10^8 auf zwei infektiöse Partikel pro ml nach 48-stündiger Behandlung bei 68 °C.** Bei **Studien der CDC, die in Kooperation mit den Cutter Laboratorien** durchgeführt wurden, reduzierte sich der Titer von AIDS-Viren, die dem Faktor VIII zugesetzt wurden, durch das Lyophilisieren und eine Hitzebehandlung bei 68 °C von 10^5 auf nicht mehr nachweisbar. Die Tatsache, **daß neun AIDS-Fälle ohne weitere Risiken außer dem Gebrauch von Faktor VIII-Präparationen aufgetreten sind, impliziert, daß diese Produkte als potentielle Vehikel der AIDS-Transmission dienen.** Der Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) der NHF hat revidierte **Empfehlungen** zur Hämophilietherapie herausgegeben. Ärzten, die Hämophilie-Patienten behandeln, wird empfohlen, **daß bei Neugeborenen und Kindern unter vier Jahren sowie in frisch identifizierten Patienten, die zuvor nicht mit Faktor VIII-Konzentraten behandelt wurden, Kryopräzipitate verabreicht werden.** Fresh Frozen Plasma (FFP) sollte bei Patienten mit Faktor IX-Mangel verwendet werden, die in die gleichen Kategorien fallen. **Bei Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A sollte Desmopressin (DDAVP) (Hormon, das für eine gewisse Zeit die Freisetzung von Faktor VIII im Körper auslöst) wenn immer möglich benutzt werden.** Für die Mehrheit der Hämophilie-Patienten, die nicht in diese Kategorien fallen, empfiehlt der MASAC die Verwendung von **hitzebehandelten Produkten sehr ernsthaft zu erwägen,** auch wenn der Schutz gegen AIDS noch bewiesen werden muß. **Alle wählbaren**

chirurgischen Eingriffe bei Hämophilie-Patienten sollten in bezug auf mögliche Vor- und Nachteile chirurgischer Verzögerungen sorgfältig abgewogen werden. Obwohl die Gesamtzahl an Hämophilie-Patienten, die bis dahin klinische Manifestationen von AIDS entwickelt hat, sehr klein ist im Vergleich zu anderen Risikogruppen, **ist die jährliche Neuerkrankungsrate für diese Gruppe mit 3,6 Fällen pro tausend Hämophilie A-Patienten und 0,6 Fällen pro tausend Hämophilie B-Patienten sehr hoch.** Ein spezifischer serologischer Test wird sehr bald zur Verfügung stehen, woraus letztlich sicherere Faktorenkonzentrate resultieren sollten. **Die vorläufigen Ergebnisse zur Hitzeinaktivierung des AIDS-Virus zeigen, daß dieses Verfahren geeignet ist, die potentielle Übertragung des AIDS-Virus in Faktorenkonzentraten zu reduzieren, und legt nahe, den Gebrauch von nicht hitzebehandelten Faktorkonzentraten zu limitieren.**

(144) 1984-10-26, Science, 226; 453—456. F. Brun-Vézinet, Z. Rouzioux, Hôpital Claude Bernard, Paris, L. Montagnier, S. Chamaret, J. Groest, F. Barré-Sinoussi, D. Geroldi, J.C. Chermann, Institut Pasteur, Paris, J. McCormick, S. Mitchell, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, P. Piot, H. Taelman, Institute of Tropical Medicine, Antwerpen, Belgium, K.B. Miralango, Mama Yemo Hospital, Kinshasa, Zaire, O. Bobin, N. Bendi, P. Mazebo, K. Kalambayu, University of Kinshasa, Zaire, C. Bridts, University of Antwerpen, Antwerpen, Belgium, J. Desmyter, University of Leuven, Leuven, Belgium, F.M. Feinsod, T.C. Quinn, National Institute of Allergy and Infections Disease, Bethesda, Maryland. **Prävalenz von Antikörpern gegen Lymphadenopathie-assoziiertes Retro-Virus in afrikanischen Patienten mit AIDS.**

Einleitend weisen die Autoren darauf hin, daß das 1983 bei einem Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) isolierte Lymphadenopathie-assoziierte Virus (LAV) von früheren Isolaten der T-Zell-Leukämie-Viren (HTLV I) durch fehlende Verwandtschaft im Hauptkernprotein und durch eine typische Morphologie des reifen Virus, das den D-Typ-Viren gleicht, unterschieden werden kann. Ähnliche Isolate wurden von AIDS und Lymphadenopathie-Syndrom-Patienten gewonnen, die zu den entsprechenden Risikogruppen gehören: Vier Isolate von Homosexuellen, zwei von hämophilen Geschwistern, zwei von Haitianern und drei von Einwohnern von Zaire. Diese Viren haben einen selektiven Tropismus für die T4+-Zellsubpopulation der Lymphozyten sowohl in vitro wie in vivo, und sie induzieren eine Unterdrückung des Zellwachstums und einen zytopathischen Effekt nach Aktivierung. Ein hoher Anteil von Antikörpern gegen virale Strukturproteine wurde in AIDS- und LAS-Patienten gefunden, die in Frankreich hospitalisiert sind, einschl. Patienten aus Afrika. Im Gegensatz dazu konnten nur in einem Fall von 330 Kontrollpersonen (Blutspender, Laborpersonal und Gefangene) Antikörper gefunden werden. Deshalb vermuten die Autoren, daß diese Viren eine Rolle in der Ätiologie von AIDS spielen. Sie berichten über eine Studie, in der sie die Anwesenheit von Antikörpern gegen LAV in AIDS-Patienten von Zaire bestimmten, die während des Jahres 1983 von einem internationalen Team untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Prävalenz von Antikörpern in der AIDS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, die korreliert ist mit einem Rückgang des T4-Helfer-/T-Suppressorzell-Quotienten und der absoluten Anzahl von T4-Zellen. Die Bestimmungen wurden mit verschiedenen Testsystemen durchgeführt, wobei in dem einen 94 % (35 von 37 Patienten) und in dem anderen System 88 % (32 von 36 Patienten) positiv waren. In einer Kontrollgruppe waren 23 % von 26 Getesteten positiv mit diesem Test. Fünf der sechs positiven Kontrollpatienten hatten jedoch nachweisbare Infektionskrankheiten und eine niedrigere T4-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate. Seren, die aus einer Kontrollgruppe von zairischen Müttern 1980 gesammelt wurden, waren zu 5 % positiv. Weitere serologische Daten lassen vermuten, daß LAV schon 1977 in Zaire vorhanden waren.

(145) 1984-11-15, The New England Journal of Medicine, 311/20; 1269—1273. J. Laurence, F. Brun-Vézinet, S.E. Schutzer, C. Rouzioux, D. Klatzmann, F. Barré-Sinoussi, J.C. Chermann, L. Montagnier. New York Hospital-Cornell Medical-Center, Rockefeller University New York, Hôpital Claude Bernard, Paris, UER Pitié-Salpétiere, Paris, Institut Pasteur, Paris. **Lymphadenopathie-assoziierte virale Antikörper in AIDS: Immunkorrelationen und Definition eines Trägerstatus.**

17/25 Patienten mit AIDS enthielten zirkulierende Antikörper gegen LAV (5/5 Erwachsenen mit Tumoren, 6/12 Erwachsenen und 6/8 Kindern mit opportunistischen Infektionen mit oder ohne Kaposi Sarkomen). Alle von acht untersuchten homosexuellen Männern mit generalisierter Lymphadenopathie oder AIDS-related Complex und fünf **homosexuelle Männer mit AIDS-Prodromi, die nachfolgend AIDS entwickelten, waren ebenso seropositiv.** Anti-LAV-Antikörper wurden weder in 99/100 gesunden Blutspendern noch in 23 Patienten mit angeborener Immundefizienz gefunden, was dafür spricht, daß LAV nicht einfach nur ein anderer opportunistischer Erreger in immunsupprimierten Patienten ist. **Ein AIDS-Trägerstadium zeigte sich dadurch, daß möglicherweise LAV von asymptomatischen immunologisch kompetenten Müttern auf ihre Kinder übertragen wurde.** Fünf Patienten werden vorgestellt, die in einem Vorstadium von AIDS (Lymphadenopathie, vier Fälle) oder in einem gesunden, jedoch immunologisch supprimierten (reduzierte T-Helfer-/T-Suppressorzell-Rate) Status Antikörper positiv waren und nachfolgend innerhalb von zwei bis 11 Monaten klinisches AIDS entwickelten. Dies stimmt überein mit Beobachtungen, die auch im Labor Gallo durch Untersuchungen an HTLV I, II und III (HTLV III ist identisch mit LAV) erhoben wurden, **wonach Antikörper gegen diese Retro-Viren keine neutralisierende (und damit inaktivierende) Kapazität haben. Diese Viren sind nach Zellkulturversuchen auch resistent gegen die inaktivierende Wirkung von Komplement, was sie ebenfalls von anderen Retroviren unterscheidet. Die schlechte schützende Wirksamkeit der Antikörper zeigt sich auch darin, daß Antikörper positive Mütter, wie in der Arbeit dargestellt, das Virus auf ihre Kinder aus einem gesunden Trägerstatus heraus übertragen können.**

(146) 1984-11-2, MMWR 33/43; 607—609. **Aktualisierte Zahlen zu AIDS in Europa.**
In 10 Ländern von Europa wurden bis zum 15. Juli 1984 421 AIDS-Fälle diagnostiziert. **Innerhalb von 8 Monaten haben sich die AIDS-Fälle um nahezu 100 % vermehrt. 3,4 % waren Hämophilie-Patienten, 1,4 % Drogenabhängige.** Die 12 Hämophilie-Patienten verteilten sich auf fünf Fälle in Deutschland, drei Fälle in Spanien, zwei Fälle in Frankreich und zwei Fälle in England. Zwei Fälle auf Grund von Bluttransfusionen wurden in Frankreich gemeldet.

(147) 1984-11-22, Nature, 312; 367—369. L.W. Kitchen, F. Baren, J.L. Sullivan, F.M. Mc Lane, D.B. Brettler, P.H. Levine, M. Essex. Harvard School of Public Health, Boston, University of Massachusetts Medical School, New England, New England Comprehensive Hemophilia Center, Worchester Memorial Hospital, Massachusetts. **Ätiologie von AIDS — Antikörper gegen HTLV III in Hämophilen.**
HTLV III wird verdächtigt, in der Pathogenese von AIDS eine Schlüsselrolle zu spielen. Epidemiologische Daten lassen vermuten, daß AIDS durch ein infektiöses Agens über Intimkontakt sowie Blut und Blutprodukte übertragen wird. Hämophilie-Patienten benötigen kommerziell hergestellte Gerinnungsfaktoren, die von einem großen Spenderpool hergestellt werden. Sie sind deshalb einem erhöhten Risiko ausgesetzt, die Erkrankung zu erwerben. Die Autoren berichten, daß sie in 30 von 47 (64 %) asymptomatischen Hämophilen und in allen drei Hämophilen mit AIDS, die sie untersucht haben, Antikörper gegen HTLV III entdeckt haben. In Proben, die vor 1984 gewonnen worden waren, waren 53 % Antikörper positiv, während in Proben aus dem Jahre 1984 94 % Antikörper positiv waren. Die Daten lassen vermuten, daß HTLV III in asymptomatischen Hämophilen weit verbreitet ist.

(148) 1984-11-30, MMWR 33/47; 661—664. **Aktualisierung der AIDS-Fallzahlen in den USA.**
Bis zum 26. November 1984 wurden **6 993 AIDS-Patienten** gemeldet. Über 86 % der Erwachsenen und 82 % der pädiatrischen AIDS-Patienten wurden seit Januar 1983 gemeldet. **3 342 (48 %) waren verstorben.** Von den 72 Kindern mit AIDS hatten 12 Blut oder Blutprodukte vor Beginn der Erkrankung erhalten, vier hatten Hämophilie, eines hatte einen bisexuellen Vater. 81 Erwachsene (1 %) und 12 Kinder (17 % der pädiatrischen Patienten) mit transfusionsassoziiertem AIDS hatten keine anderen Risikofaktoren. Transfusionsassoziierte AIDS-Patienten hatten Blut von einem bis zu 75 verschiedenen Spendern erhalten, das Intervall von der Transfusion bis zur Diagnose lag zwischen vier und 62 Monaten. Der prozentuale Anteil der Hämophilie-AIDS-Patienten betrug vor 1982 0,8 % (n=7), 1982—1983 0,5 % (n=11), 1983—1984 0,7 % und insgesamt 0,6 % (n=46). Die Anzahl der Transfusionsempfänger lag vor 1982 bei 0,2 % (n=2), zwischen 1982 und 1983 bei 1,3 % (n=29), zwischen Dezember 1983 und November 1984 bei 1,3 % (n=50) und insgesamt bei 1,2 % (n=81). **1984 erhöhte sich die Gesamtzahl der AIDS-Patienten um 74 % im Vergleich zur gesamten Periode vor 1983.**

(149) 1984-12-1, The Lancet; 1275—1276. E.B. Gürtler, D. Wernicke, J. Eberle, G. Zoulek, F. Deinhardt, B. Schramm. Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene, München und Universität München. **Zunahme des Prozentsatzes an Hämophilen mit HTLV III-Antikörpern.**
Bis zum Berichtszeitpunkt wurden 12 AIDS-Fälle in Hämophilen in Europa berichtet. Die Autoren untersuchten die Verteilung von Antikörpern gegen HTLV III in Hämophilie-Patienten in Südbayern und fanden einen Anstieg der Antikörper-Frequenz über die letzten vier Jahre auf bis zu 53 % in 1984. HBs-Antigen negative Blutspender (200) und Labormitarbeiter (8) waren HTLV III-Antikörper negativ. Von 128 Drogenabhängigen waren 1983 4 % (5) positiv und 1984 6 % (4 von insgesamt 62) positiv. Patienten mit persistierender Lymphadenopathie waren zu 54 % positiv (13/24) und AIDS-Patienten zu 75 % (6/8). Seren von Hämophilie-Patienten aus den Jahren 1978 bis 1980 waren allesamt Antikörper negativ. 1981 war ein Serum von 13 Patienten positiv, 1982 3/15 (20 %), 1983 9/22 (41 %) und 1984 21/40 (53 %) positiv. Patienten, die einmal positiv waren, wurden nicht wieder negativ. Ein einziger Patient, der 1982 positiv wurde, hatte nachfolgend eine Thrombozytopenie, eine Lymphopenie und orale Candidiasis entwickelt. Keiner der anderen Patienten hatte irgendwelche Zeichen einer veränderten Immunitätslage. Eine Beziehung zwischen Antikörper-Positivität und der Menge an verabreichten Gerinnungsfaktoren oder einer bestimmten Quelle von Gerinnungsfaktoren konnte nicht hergestellt werden. Die Autoren schließen aufgrund von Berichten anderer Studien nicht aus, daß einige der Patienten, die in gutem Gesundheitszustand waren, ihre Antikörper auch wieder verlieren könnten, und daß weitere Faktoren hinzutreten müßten, damit sich eine manifeste Erkrankung entwickelt. Als solche Co-Faktoren diskutierten sie die wiederholte Exposition mit dem Virus durch Gerinnungsfaktoren, genetische Faktoren und immunsuppressive Effekte durch Überladung mit Fremdprotein, Drogen oder infektiöse Agenzien oder gar Kombinationen von all diesen Faktoren. Sie wollten auch nicht ausschließen, daß die Antikörper, die sie in Hämophilie-Patienten entdeckt hatten, Immunantworten auf sehr geringe Mengen viralen Antigens (von toten Viren) darstellten, das in den Gerinnungsfaktor-Präparaten enthalten sein konnte. **Als wahrscheinlicher erschien es ihnen, daß die Anti-HTLV III-Antikörper in diesen Patienten durch eine aktive Infektion verursacht worden waren.**

(150) 1984-12-22/29, The Lancet; 1433—1435. Editorial. **Bluttransfusionen, Hämophilie und AIDS.**
Die Rolle von Blut und seinen Produkten in der Übertragung von AIDS ist durch die Entdeckung des mutmaßlichen AIDS-Virus, genannt LAV, durch die französische Gruppe und HTLV III, durch die amerikanische Gruppe, dabei, aufgeklärt zu werden. **Der Beweis, daß HTLV III die Ursache von AIDS ist, beinhaltet seinen Nachweis im Gewebe, die hohe Inzidenz von Antikörpern gegen das Virus in AIDS-Patienten und das Auftreten von AIDS in Kindern von anscheinend gesunden Müttern mit Antikörpern gegen das Virus. Diese letzte Beobachtung läßt vermuten, daß die Antikörper nicht notwendigerweise schützend sind, und in der Tat sind sie in vitro nicht neutralisierend.** Im Vereinigten Königreich sind An-

tikörper gegen HTLV III in weniger als 1/1000 der Allgemeinbevölkerung nachzuweisen, während sie in fast allen AIDS-Patienten und in ungefähr 20 % von homosexuellen Männern zu finden sind. Ungefähr 100 transfusionsassoziierte AIDS-Fälle sind in den USA vorgekommen, was einem Risiko von 1/100 000 Transfusionen entspricht. Der Hauptgewinn der virologischen Fortschritte im Jahre 1984 dürfte die Entwicklung von Antikörpertests in großem Maßstabe sein, um Spender, die Antikörper positiv sind, auszuschließen. Bereits fünf amerikanische Firmen konkurrieren miteinander, um die Tests zur Verfügung zu stellen, trotz einer hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse. Der Autor drückt deutlich aus, daß selbst ein richtig-positiver Test AIDS nicht diagnostizieren kann, da die meisten Menschen, die serokonvertieren, die Krankheit noch nicht erworben haben. **Genauso wenig zeigt ein positiver Test an, daß der Betroffene geschützt ist, oder daß ein Trägerstatus ausgeschlossen werden kann, da die Antikörper nicht neutralisierend wirken. Vermutlich können Spender infektiös sein, bevor die Serokonversion eintritt, so daß Tests für virale Antigene benötigt werden, um das allgemeine Testsystem zu komplettieren.** Der Autor weist darauf hin, daß in einem Artikel in der gleichen Ausgabe dieser Zeitschrift Salahuddin und Kollegen von vier solchen Antikörper negativen Trägern berichten. Eine war die Frau eines AIDS-Patienten, die andere die Frau eines Patienten mit AIDS-related Complex (ein Zwischenstadium zwischen dem LAS-Syndrom und AIDS). Diese Beobachtungen stehen in engem Zusammenhang mit dem Risiko von Hämophilen. Nichtsdestoweniger sollte das Testen auf HTLV III-Antikörper und eine rigorosere Spenderselektion die meisten Spender, die ein Risiko darstellen, ausschließen. **52 Hämophilie-assoziierte AIDS-Fälle wurden bisher in den USA berichtet, drei im Vereinigten Königreich.** Die Rate an Hämophilie-Patienten mit AIDS in den USA ist ungefähr doppelt so hoch wie die in Europa. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß in den Ländern, die Faktor VIII-Konzentrate aus den USA benutzen, die Erkrankungsrate steigen wird. Der Autor zitiert einen Bericht aus Deutschland von Gürtler et al. (149), die eine ständig steigende Inzidenz an gesunden Hämophilie-Patienten mit HTLV III-Antikörpern von 0 % vor 1980 auf 53 % 1984 feststellten. Im Vereinigten Königreich wurden in 32 % der gesunden Hämophilen Antikörper gefunden, verglichen mit 72 % in den USA. **In einer späteren Studie von 1984 wurden in den USA in 94 % von behandelten symptomlosen Patienten mit Hämophilie A Antikörper gegen HTLV III gefunden. Da der Anteil der Patienten mit HTLV III-Antikörpern im Vereinigten Königreich sehr niedrig ist, wurde das Virus vermutlich hauptsächlich über amerikanische Konzentrate erworben.** Dies wird durch eine Arbeit von Melbye et al. (151) bestätigt, worin berichtet wird, daß **schottische Hämophilie-Patienten, die an einem einzigen Zentrum mit einheimischen Faktor VIII-Konzentraten behandelt wurden, und die nie ins Ausland gereist waren, keine HTLV III-Antikörper hatten. In anderen Patienten, die Antikörper positiv waren, korrelierte dieser Befund mit der Exposition mit amerikanischem kommerziellen Konzentrat.** Der Autor geht jedoch davon aus, daß es eine Frage der Zeit sein wird, bis auch lokale Faktor-Konzentrate kontaminiert sein werden, und **daß Maßnahmen der Spendertestung und -selektion nicht ausreichen, um wirklich sichere Produkte herzustellen. Die Erfahrung mit Hepatitis B zeige, daß zusätzliche Maßnahmen nötig sind, da bereits eine kontaminierte Spende ausreicht, um Pools von mehr als fünftausend Spenden zu kontaminieren.** Er geht davon aus, **daß hitzebehandelte Konzentrate, wie sie gegen die Serum-Hepatitis entwickelt worden sind, schnell eingeführt werden könnten, da sich HTLV III als relativ hitzelabil herausgestellt hat. Alkoholpräzipitation und Pasteurisierung (Hitzebehandlung) werden bereits erfolgreich zur Sterilisierung von Albumin eingesetzt,** aber die Behandlung von komplexen Proteinen wie Koagulationsfaktoren ist erheblich schwieriger. Beta-Propiolacton und Ultraviolett-Licht wurden bereits erfolgreich eingesetzt, um Faktor IX-Präparate wegen der Hepatitis-Gefahr zu sterilisieren, aber diese Techniken inaktivieren Faktor VIII und ihre Effektivität gegen LAV ist noch nicht bestätigt. Trockene Hitze, die 85 % der Faktor VIII-Aktivität konserviert, wurde für die erste Generation von hitzebehandelten Konzentraten eingesetzt. Diese Präparate können jedoch Non A/Non B-Hepatitis übertragen. Es gibt keine Daten, daß in Lösung erhitzte Faktor-Konzentrate Hepatitis übertragen hätten, aber der Verlust an Faktor VIII und daher die Kosten ist deutlich erhöht. **Mit trockener Hitze inaktivierte Faktor-Konzentrate sind nicht notwendigerweise steril, aber die AIDS-Gefahr rechtfertigt einen pragmatischen Ansatz, und es ist sinnvoll, bei Behandlung der Hämophilie auf hitzeinaktivierte Faktor VIII-Konzentrate umzusteigen. Zur Behandlung der Hämophilie B sind hitzebehandelte Faktor IX-Konzentrate kommerziell erhältlich. Die National Hemophilia Foundation hat empfohlen, Kryopräzipitat für Hämophilie A- bzw. frischgefrorenes Plasma für Hämophilie B-Patienten zur Behandlung von Kindern unter vier Jahren und von neu-diagnostizierten Patienten zu verwenden.** Diese Präparate sind von einer kleinen Anzahl von Spendern hergestellt und **beinhalten deshalb ein geringeres AIDS-Risiko.** Im Vereinigten Königreich sollten erhitzte einheimische Konzentrate eher akzeptabel sein, obwohl sie nach wie vor das Risiko der Nicht A/Nicht B-Hepatitis beinhalten. **DDAVP (Desmopressin) ist nur in Patienten mit milder Hämophilie A und von-Willebrand-Syndrom wirksam, ist aber eine attraktive Option in dieser Gruppe, die ein hohes Risiko hat, durch Konzentrate infiziert zu werden.** Das Ziel der Plasma-Fraktionierung sollte es deshalb sein, Präparate nur von nicht infizierten Spendern herzustellen und deren Sterilität vor der Verwendung sicherzustellen. Für England und Wales sollte 1986 eine neue Fabrik für Blutprodukte in Produktion gehen, und Schottland ist zur Selbstversorgung bereits in der Lage. Um die Versorgung mit allen Produkten sicherzustellen, müssen jedoch noch weitere finanzielle Mittel aufgewendet werden. **Zwischenzeitlich werden Mittel benötigt, um hitzebehandeltes Konzentrat zur Verfügung zu stellen. Es wäre nicht vertretbar, die Verschreibung und Heimanwendung von Material zu erlauben, von dem bekannt ist, daß es ein Risiko der HTLV III-Infektionen trägt, wenn offensichtlich sicherere Präparationen verfügbar sind. Die Sicherheitserwägungen gehen**

weit über die Hämophilie hinaus. Alle Blutprodukte müssen im Lichte dieser Ereignisse neu beurteilt werden. Hyperimmunglobulin für Hepatitis B- und Zytomegalie-Virus-Infektionen ist von AIDS-Risikogruppen gewonnen, aber die Herstellungsprozesse, die hierfür verwendet werden, wie auch für gewöhnliche Immunglobuline und für Anti-Thrombin-III, könnten ausreichen, HTLV III zu inaktivieren. **Andererseits müssen Plasminogen, Fibrinogen und andere gepoolte Blutprodukte und Produkte aus menschlichem Gewebe als potentiell gefährlich betrachtet werden bis das Gegenteil bewiesen ist.** Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß die bei weitem häufigste Todesursache unter Hämophilie-Patienten Verbluten ist.

(151) 1984-12-22/29, The Lancet; 1444—1446. M. Melbye, R. Madhok, P. S. Sarin, G. D. O. Lowe, J. J. Goedert, K. S. Froebel, R. J. Biggar, S. Stenbjerg, C. D. Forbes, R. C. Gallo, P. Ebbesen. Krebsforschungsinstitut Radiumstationen, Aarhus/Dänemark, University Department of Medicine, Royal Infirmary, Glasgow, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, Blutbank Aarhus, Städtisches Krankenhaus, Aarhus. **HTLV III-Sero-Positivität in europäischen Hämophilen, die importiertem Faktor VIII-Konzentrat aus den USA ausgesetzt waren.**
77 schottische und 22 dänische Hämophile wurden serologisch auf Antikörper gegen HTLV III getestet. Die schottischen Patienten wurden seit 1979 weitestgehend mit Faktor VIII-Konzentraten behandelt, die in Schottland produziert wurden. Alle dänischen Patienten, bis auf zwei, hatten sowohl lokal hergestellte Konzentrate als auch kommerziell erhältliche Konzentrate, die aus US-Spendermaterial hergestellt worden waren, erhalten. 15,6 % der schottischen und 59,1 % der dänischen Hämophilen waren Antikörper positiv. Keiner der 11 Hämophilie-Patienten, die während der Periode von 1979 bis 1984 nicht behandelt worden waren, war seropositiv. Zwei (6,7 %) von 30 Personen, die nur mit Konzentraten aus lokaler Produktion behandelt worden waren, hatten Antikörper gegen HTLV III verglichen mit 23 (39,7 %) von 58 Personen, die mit kommerziellem Konzentrat behandelt worden waren. Von den 52 Verwendern von kommerziellem wie lokal hergestelltem Faktor VIII war die Seropositivität direkt korreliert mit dem Verbrauch an kommerziellem Konzentrat, aber nicht mit lokal produziertem Material. Diese Daten zeigen, daß europäische Hämophile über Faktor VIII-Konzentrate aus den USA HTLV III exponiert worden sind. In der Diskussion ihrer Daten stellen die Autoren fest, daß die Exposition mit HTLV III in schottischen Patienten vor 1982 stattgefunden haben muß, da danach für die gesamte Behandlung in Glasgow nur lokal produzierter Faktor VIII zur Anwendung kam. Dies ist in Übereinstimmung mit Daten einer anderen Studie, die zeigt, daß die Infektion einiger amerikanischer Hämophiler bis nach 1979 zurückreicht. Während die Erkrankungsrate unter europäischen Homosexuellen zwei Jahre hinter der der Vereinigten Staaten zurückliegt, ist der Prozentsatz der Hämophilen mit HTLV III-Antikörpern in Dänemark vergleichbar mit dem Prozentsatz in amerikanischen Hämophilen. Dies trifft auch für den Prozentsatz an bereits an AIDS erkrankten Hämophilie-Patienten zu, der in beiden Ländern zwischen ein und zwei pro tausend liegt. Die Befunde lassen vermuten, daß HTLV III durch Faktor VIII-Konzentrate, die aus amerikanischem Spendermaterial hergestellt wurden, in der Hämophilen-Population verbreitet wird. Trotz der Seropositivität der Patienten ist der Effekt auf ihre Gesundheit noch unklar. Sowohl HTLV III wie LAV wurden von Hämophilie-Patienten mit AIDS isoliert. Es wurde bewiesen, daß Mäuse C-Typ-Retroviren den Verfahren der Faktor VIII-Konzentration widerstehen und trotzdem kann LAV unter bestimmten Umständen labil sein, wie in einer Arbeit von B. Spire im Lancet 1984 II, Seite 899—901 (nicht zitiert), beschrieben wurde. Die häufige Lagerung der Faktor-Präparate bei 4 °C über mehrere Monate könnte zum Beispiel das Virus inaktivieren, während seine Immunogenität erhalten bleibt. Trotzdem scheint es den Autoren wünschenswert, neu diagnostizierte Hämophilie-Patienten mit Konzentraten zu behandeln, die von Spendern gewonnen werden, die in Gebieten mit niedrigem AIDS-Risiko leben, bis die virale Kontamination komplett eliminiert werden kann.

(152) 1985-01-26, The Lancet; 188—189. B. Spire, F. Barré-Sinoussi, D. Dormont, L. Montagnier, J. C. Chermann. Institut Pasteur, Paris, Centre du Recherche du Service Santé des Armées, Clamart. **Inaktivierung von Lymphadenopathie assoziiertem Virus durch Hitze, Gammastrahlen und Ultraviolettlicht.**
Dreißigminütige Inkubation von viralen Proben in einem Wasserbad führte zu keiner Inaktivierung bei 37 °C, zu einer 40%igen Inaktivierung bei 42 °C, zu einer 63%igen Inaktivierung bei 48 °C und zu einer 100%igen Inaktivierung bei 56 °CC. Bei dieser Temperatur war die für das Virus typische reverse Transkriptase nach 20 Minuten völlig inaktiviert. Auch bei einer Zugabe von 50 % Humanserum waren 100 % der LAV-Aktivität bei 56 °C innerhalb von 30 Minuten zerstört. Gammastrahlen und ultraviolette Strahlen waren demgegenüber völlig unwirksam. Demnach gleichen LAV in ihrer Hitzesensibilität anderen Retro-Viren, allerdings können die Daten nicht auf lyophilisierte Produkte übertragen werden, da die Experimente in Flüssigmedium durchgeführt wurden.

(153) 1985-05, Annals of Internal Medicine, 102; 623—626. J.K. Kreiss, L.W. Kitchen, H.E. Prince, C.K. Kasper, M. Essex. **Humane T-lymphotrope Viren Typ III Antikörper bei Frauen von Hämophilen: die Evidenz von heterosexuellen Übertragungen.**
Um das Risiko von AIDS, Lymphadenopathie und Infektionen mit HTLV III abschätzen zu können, untersuchten die Autoren 42 Hämophile und ihre Frauen. Anfang 1984 hatten 9 der Hämophilen eine asymptomatische Lymphadenopathie, einer hatte AIDS. 21 Hämophile, einschließlich 10 mit einer klinisch offenkundigen Erkrankung, hatten Antikörper gegen HTLV III. Keine der 42 Ehefrauen hatte eine Lymphadenopathie oder AIDS, 2 hatten jedoch HTLV III-Antikörper. Eine dieser Frauen hatte eine immunologische Dysfunktion mit reduziertem T-Helfer-/T-Suppressorzell-Verhältnis. Die Ehemänner dieser Frauen hatten beide HTLV III-Antikörper, aber keiner hatte eine offensichtlich AIDS-assoziierte Erkrankung. Folglich war Anfang 1984 die Prävalenz für HTLV III-Antikörper bei Frauen von HTLV III seropositiven Hämophilen 9,5 %. Die Autoren schließen

daraus, daß es zu einer Übertragung von HTLV III zwischen Hämophilen und ihren heterosexuellen Partnern kommt.

(154) 1985-05-03, MMWR 43/17; 241—243. **Geändertes Ausbreitungsmuster von AIDS in Hämophilie-Patienten der USA.**
Das Ausbreitungsmuster des Hämophilie-assoziierten AIDS scheint sich insofern zu ändern, als die Anzahl der Fälle sich stabilisiert oder zurückgeht. Bis zum 1. April 1985 erhielten die CDC 73 Fälle von Hämophilie-assoziiertem AIDS gemeldet. Ein Fall wurde 1981, acht Fälle 1982, 13 Fälle 1983, 45 Fälle 1984 und sechs bis zu diesem Zeitpunkt 1985 diagnostiziert. Patienten mit schwerer Hämophilie A stellen nach wie vor die Mehrzahl der Fälle (71 %). 18 % fallen auf Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A. Von 29 untersuchten Seren waren 22 (76 %) Antikörper positiv gegen LAV/HTLV III. Die Überwachung zeigt, daß sich die Fälle, die pro Vierteljahr gemeldet wurden, in dieser Population stabilisierten. Von LAV/HTLV III wird angenommen, daß es das kausale Agens von AIDS ist, und daß in der hämophilen Population kommerzielle Faktorkonzentrate das Vehikel für dessen Übertragung darstellen. Die Übertragung von LAV/HTLV III durch Kryopräzipitate wurde in Studien an Hämophilie-Patienten dokumentiert, die nur dieses Produkt verwendeten. Dies gilt insbesondere für solche Patienten, die Produkte von sehr vielen Spendern (mehr als 80 pro Jahr) verwendeten. Die Größe des Risikos kann auch von der geographischen Lage abhängen.

5.2 Rechtsgutachten von Prof. Dr. Dieter Hart

Die Sicherheit von Blutarzneimitteln

Arzneimittelrecht, Haftungsrecht, Organisationsrecht

Rechtsgutachten für den 3. Untersuchungsausschuß des Deutschen Bundestages „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte“

Vorwort

Das vorliegende Gutachten für den 3. Untersuchungsausschuß des Deutschen Bundestages hat zur Aufgabe, die arzneimittelrechtliche, haftungsrechtliche und organisationsrechtliche Seite der Risikosituation aufzubereiten und zu bewerten, die bei Blutprodukten und ihrer Vermarktung sichtbar geworden ist. Um dieser Aufgabe gerecht werden zu können, mußte der Gutachter Sachverhaltsannahmen (Kap. C II, 1, b, aa) einführen, die tatsächliche und medizinische Befunde betreffen, die erforderlich waren, um eine den historischen Abläufen und den wissenschaftlichen Erkenntnissen annähernd entsprechende Bewertung vornehmen zu können. Ohne solche Annahmen würde die erforderliche Nutzen/Risiko-Abwägung, die das Zentrum der gesamten rechtlichen Beurteilungen bildet, abstrakt und wenig hilfreich bleiben. Die rechtlichen Normen schaffen einen Rahmen, innerhalb dessen komplexe Kooperationen verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen stattfinden. Die Sachverhaltsannahmen sind mit dem Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses, Herrn Abgeordneten Scheu, und dem medizinisch beratenen Sekretariat des Untersuchungsausschusses abgestimmt. Sie stehen dennoch unter dem Vorbehalt ihrer Bestätigung durch das Ergebnis der Beweisaufnahme des Untersuchungsausschusses.

Herrn Scheu und dem Sekretariat des Ausschusses danke ich herzlich für ihre nimmer ermüdende Unterstützung. Sie war außerordentlich hilfreich.

Ich danke ebenso herzlich Frau Assessorin Christine Schnieders, die die Grundlage für die Drittschutzproblematik und für Teil D IV des Gutachtens erarbeitet und außerdem das Literaturverzeichnis erstellt hat. Ich danke herzlich auch Herrn wiss. Assistenten Dr. Wolfgang Köck; er hat das organisationsrechtliche Kapitel grundgelegt. Beide waren in konstruktiven Diskussionen anregende Partner.

Die sichtbar gewordenen Mängel im System der Arzneimittelsicherheit betreffen auch sein Recht. Ich hoffe, daß die vorliegende Arbeit einen Beitrag leistet, sie zu beheben. Rechtlich wird dies nur gelingen, wenn sich die unterschiedlichen Rechtsgebiete in ihrer Struktur und im Detail einheitlich und verläßlich auf das gemeinsame Ziel einer adäquaten Risikoabwehr und Risikovorsorge zugunsten der privaten und öffentlichen Gesundheit einlassen. Eine der Leitideen dieser Gemeinsamkeit ist die konservative Antwort auf die Frage „Wie sicher ist sicher genug?": „Im Zweifel für die Sicherheit!"

Bremen, im März 1994 Dieter Hart

Inhaltsübersicht

Inhaltsverzeichnis Seite

Abkürzungsverzeichnis

§/§§	Paragraph/en
a. A.	anderer Ansicht/andere Auffassung
a. a. O.	am angegebenen Ort
a. E.	am Ende
ABl	Amtsblatt
Abs.	Absatz
AcP	Archiv für die civilistische Praxis
AGLMB	Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten im Gesundheitswesen
AGLMBG	Ausführungsgesetz zum Lebensmittel- und Bedarfsgegenständesgesetz
AHRS	Sammlung der Rechtsprechung zum Arzthaftungsrecht
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Ak-GG	Alternativkommentar zum Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
AK-ZPO	Alternativkommentar zur Zivilprozeßordnung
Alt.	Alternative
AMG	Arzneimittelgesetz
AMGVwV	Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes
AMI-Hefte	Hefte des Instituts für Arzneimittel des BGA
Anh.	Anhang
Anm.	Anmerkung
AöR	Archiv für das öffentliche Recht
Art.	Artikel
AT	Allgemeiner Teil
Aufl.	Auflage
Az.	Aktenzeichen
BAnz.	Bundesanzeiger
BB	Betriebsberater
Bd.	Band
BGA	Bundesgesundheitsamt
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBl	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BGHSt	Amtliche Sammlung der Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Strafsachen
BGHZ	Amtliche Sammlung der Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Zivilsachen
BMJFG	Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit
BR	Bundesrat
BT	Bundestag
BT-Drs	Bundestagsdrucksache
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
BVerfGE	Amtliche Sammlung der Entscheidungen des Bundesverfassungsgerichts
BVerwG	Bundesverwaltungsgericht
BVerwGE	Amtliche Sammlung der Entscheidungen des Bundesverwaltungsgerichts
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CDC	Centers for Disease Control
d. h.	das heißt
DAZ	Deutsche Apotheker Zeitung
DB	Der Betrieb
ders.	derselbe
DÖV	Die öffentliche Verwaltung
DR	Deutsches Recht

DVBl	Deutsches Verwaltungsblatt
ebd	ebendort/ebenda
EG	Europäische Gemeinschaft
Einfg.	Einfügung
Erl.	Erläuterung
ESzA	Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
f/ff	folgende Seite/n
Fn.	Fußnote
FS	Festschrift
GG	Grundgesetz
GMP	Good Manufacturing Practices
GWB	Gesetz gegen Wettbewerbsbeschränkungen
h. M.	herrschende Meinung
HBV	Hepatitis B-Viren
HCV	Hepatitis C-Viren
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hrsg.	Herausgeber
i. d. R.	in der Regel
i. S. d.	im Sinne des
i. S. v.	im Sinne von
i. V. m.	in Verbindung mit
JR	Juristische Rundschau
JuS	Juristische Schulung
JZ	Juristenzeitung
KritJ	Kritische Justiz
KWG	Kreditwesengesetz
Kz	Kennziffer
LG	Landgericht
LM	Lindemaier-Möhring
m. a. W.	mit anderen Worten
m. Anm.	mit Anmerkung
m. E.	meines Erachtens
m. K.	meiner Kenntnis
m. w. N.	mit weiterem Nachweis
MBOÄ	Musterberufsordnung für die deutschen Ärzte
MDR	Monatsschrift des Deutschen Rechts
MedR	Medizinrecht
MüKo	Münchner Kommentar
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
NJW-RR	Neue Juristische Wochenschrift — Rechtsprechungsreport
NuR	Natur und Recht
NVwZ	Neue Zeitschrift für Verwaltungsrecht
OLG	Oberlandesgericht
OVG	Oberverwaltungsgericht
OWiG	Gesetz über Ordnungswidrigkeiten
PharmaR	Pharma Recht
PharmBetrV	Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer
PharmInd	Pharma Industrie
ProdHaftG	Produkthaftungsgesetz
RG	Reichsgericht
RGRK	Reichsgerichtsrätekommentar
RGZ	Amtliche Sammlung der Entscheidungen des Reichsgerichts in Zivilsachen
Rn.	Randnummer
Rspr.	Rechtsprechung
S.	Satz
sog.	sogenannt
st. Rspr.	ständige Rechtsprechung
str.	strittig
VersR	Versicherungsrecht
VG	Verwaltungsgericht
vgl.	vergleiche
VO	Verordnung
Vorbem.	Vorbemerkung

VVDStRL	Veröffentlichungen der Vereinigung der Deutschen Staatsrechtslehrer
VwGO	Verwaltungsgerichtsordnung
VwVfG	Verwaltungsverfahrensgesetz
WM	Wertpapier-Mitteilungen
WRV	Weimarer Reichsverfassung
z.B.	zum Beispiel
Ziff.	Ziffer
ZIP	Zeitschrift für Wirtschaftsrecht und Insolvenzpraxis
ZPO	Zivilprozeßordnung
ZUR	Zeitschrift für Umweltrecht

A. Von der gesundheitspolizeilichen Gefahrenabwehr zur Risikovorsorge: Sicherheit als Ziel des Arzneimittelgesetzes

Sicherheit ist wegen der Begrenztheit unseres Wissens nicht erreichbar. Risikoverminderung und Risikovorsorge sind dagegen leistbar. Beide setzen die permanente Aufmerksamkeit und Wachsamkeit gegenüber Arzneimittelrisiken voraus und die Fähigkeit und Bereitschaft sämtlicher Akteure im Arzneimittelmarkt, schnell und zuverlässig auf Verdachtsfälle zu reagieren. Daher ist es das Ziel des Arzneimittelgesetzes, drohende Gefahren abzuwehren, Risiken zu vermindern und Risikovorsorge zu treffen.

Die Geschichte des Arzneimittelrechts ist die Geschichte der Entwicklung von einer ursprünglich rein polizeilichen Gefahrenabwehr, über die Risikoverminderung durch präventive Zulassungs- und präventive und reaktive Nachmarktkontrollen zur Risikovorsorge durch kommunikationsvermitteltes risk management privater und staatlicher Akteure[1]). Die Stationen dieser Entwicklung sind repräsentiert in der Kaiserlichen Verordnung von 1901 und der Verordnung über den Verkehr mit Arzneimitteln von 1941. Noch 1958 konstatierte das Bundesverfassungsgericht[2]) zum deutschen Rechtszustand:

> „Die Arzneimittelherstellung ist bis auf einen geringfügigen Rest von der Apotheke in die Industrie verlagert worden. Damit haben sich auch die mit ihr verbundenen Gefahren ... verlagert und zugleich in ihrem Umfang wesentlich erhöht. Gleichwohl fehlt eine gesetzliche Regelung, welche die der Volksgesundheit von daher drohenden Gefahren wirksam bekämpfen würde. Der pharmazeutische Betrieb nimmt gegenüber allen sonstigen Gewerbebetrieben keine Sonderstellung ein."

Es folgten das Arzneimittelgesetz von 1961, das lediglich eine Registrierung von Arzneimitteln vorsah, und das Arzneimittelgesetz von 1976, das eine präventive Zulassung (Verbot mit Erlaubnisvorbehalt) und eine rigide Verkehrsüberwachung nach dem Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit einer Gefährdungshaftung enthält.

In seinem bedeutenden Aufsatz mit dem Titel „Entscheidungsprobleme der Risikoverwaltung" schreibt Di Fabio[3]):

> „Der Risikobegriff ist kein traditioneller Rechtsbegriff. Die juristische Verwendung dieses Begriffs ist von Zurückhaltung bestimmt. Juristen ist der Risikobegriff doppelt fremd, weil er ihnen entweder als Domäne des technisch-naturwissenschaftlichen Sachverstandes oder (neuerdings) als Begriffsbildung der Soziologie erscheint. Auf festem Boden dagegen wähnt sich der Rechtsanwender, wenn er von Gefahren spricht. Die sowohl im klassischen Polizei- und Ordnungsrecht als auch im Umwelt- und Sicherheitsrecht neueren Datums geläufigen Gefahrtatbestände verweisen auf einen der wohl ausgeprägtesten, bekanntesten und am häufigsten verwendeten Rechtsbegriffe der Eingriffsverwaltung. Ohne den Rekurs auf den Gefahrbegriff kann vom Risiko im Recht buchstäblich keine Rede sein."

Die Geschichte des Sicherheitsrechts ist aber untrennbar mit einer Entwicklung verbunden, die durch den rechtlichen Perspektivenwechsel von der Gefahr zum Risiko charakterisiert ist. Im Gegensatz zum traditionellen Gefahrbegriff wird nämlich von Risiken schon dann gesprochen, wenn zwar Schadensmöglichkeiten angenommen werden, aber Schadensverlauf und Eintrittswahrscheinlichkeit nicht hinreichend sicher beurteilt werden können[4]).

> „Der Begriff des Risikos drückt Erkenntnisunsicherheit aus, aber auch die Zwangslage, trotzdem eine Entscheidung — Handeln oder Untätigkeit — treffen zu müssen."[5])

Diese Entwicklung zeigt sich beispielsweise im Atomrecht, Umweltrecht und Gentechnikrecht. Die Verwendung des Risikobegriffs zeigt entweder eine Erweiterung des Gefahrbegriffs in den Bereich theoretischer Schadensmöglichkeiten oder um einen zusätzlichen Vorsorgetatbestand an, bei dem der Zusammenhang zur Rechtsgutsverletzung relativiert ist. Mit dem Begriff des Restrisikos wird dasjenige Risiko umschrieben, das nach dem „Maßstab der praktischen Vernunft" so unwahrscheinlich ist, daß es als hinzunehmen bewertet wird[6]). Beiden geschilderten Entwicklungen ist die Relativierung der kausalen Verknüpfung von Schaden und Eintrittswahrscheinlichkeit gemein. Die Rechtsanwendung ist bei ihrer Risikoentscheidung vor schwierige Erkenntnis- und Prognoseprobleme gestellt. Sie kann sich nicht mehr allein auf Erfahrung stützen, wie im klassischen Polizeirecht, sondern ist auf wissenschaftliche „Modellierungen" von Risikosituationen angewiesen[7]), um Risikobewertungen und darauf basierende Risikoentscheidungen vornehmen zu können.

---

[1]) Siehe Lewandowski, Das Arzneimittelgesetz im System des Rechts der Gefahrenabwehr, PharmaR 1983, 162ff.

[2]) BVerfGE 7, 377, 432f.— Apothekenzulassung.

[3]) Entscheidungsprobleme der Risikoverwaltung — Ist der Umgang mit Risiken rechtlich operationalisierbar?, Natur und Recht 1991, 353.

[4]) Di Fabio, Entscheidungsprobleme, NuR 1991, 353, 354.

[5]) Di Fabio, Entscheidungsprobleme, NuR 1991, 353, 354 unter Angabe weiterer Literatur; vgl. insbesondere auch Murswiek, Die staatliche Verantwortung für die Risiken der Technik, 1985, S. 81f.; Breuer, Anlagensicherheit und Störfälle, NVwZ 1990, 211, 213; Kloepfer, Handeln unter Unsicherheit im Umweltstaat, in: Gethmann/Kloepfer, Handeln unter Unsicherheit im Umweltstaat, S. 55ff.

[6]) Vgl. dazu Kloepfer, Handeln, S. 66; BVerfGE 49, 89, 143 — Kalkar.

Das AMG 1976 ist ein Vorläufer und Repräsentant dieser Entwicklung[8]). Es erweitert den Gefahrbegriff um den des Gefahrverdachts (Risikovermeidung) und macht in gewisser Weise auch die Risikovorsorge zu seinem Gegenstand[9]). Schäden sollen gar nicht erst zur Entstehung kommen können[10]). Es dient nicht nur der reaktiven, repressiven Schadensbeseitigung, sondern will auch präventive Risiken durch eine entsprechende Zulassungs- und Nachmarktkontrolle von Arzneimitteln ausschließen. Diese Zielsetzung formuliert das AMG in seinem § 1:

„Es ist der Zweck dieses Gesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel nach Maßgabe der folgenden Vorschriften zu sorgen."

Der risikovermeidende und -vorsorgende Kern des Gesetzes ist insofern der Begriff der Bedenklichkeit von Arzneimitteln, der zusammen mit weiteren Regelungen des Gesetzes Gefahrenabwehr, Risikovermeidung und Risikovorsorge im genannten Sinne verbindet. § 5 II AMG lautet:

„Bedenklich sind Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, daß sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen."

Dieses gesetzliche Verkehrsverbot bedenklicher Arzneimittel, das sich gleichermaßen an Hersteller und Vertreiber von Arzneimitteln und an die Sicherheitsverwaltung richtet, ist die Grundlage administrativer Eingriffsbefugnisse hinsichtlich der Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln (insbesondere § 30 i. V. m. § 25 II Nr. 5, § 62, § 69 I S. 2 Nr. 4 AMG), die sowohl reaktiv wie präventiv konzipiert sind. Durch die Zulassungsbehörde sollen nur unbedenkliche Arzneimittel ein Verkehrsfähigkeitsattest erhalten und auf dem Markt befindlichen Arzneimitteln, deren Bedenklichkeit sich herausstellt, soll die Zulassung entzogen werden, um die drohenden Schäden abzuwenden und zukünftige zu vermeiden. Allerdings gibt es keine „absolute" Sicherheit von Arzneimitteln. Insofern kann man von verbleibenden Restrisiken sprechen. Die entscheidende Frage an die Arzneimittelsicherheitsbehörden lautet daher: „Wie sicher ist sicher genug?" Und eine wichtige Antwort in der Konsequenz des arzneimittelgesetzlichen Sicherheitskonzepts lautet: „Im Zweifel für die Sicherheit!"

Die Vorverlagerung der Gefahrenabwehr in den Bereich des Gefahrverdachts, also Risikovermeidung und auch Risikovorsorge, im AMG 1976 war im wesentlichen durch zwei Stränge von Begründungen vermittelt[11]). Zum einen durch die drängende Not und das Leid, die durch die Contergan-Katastrophe nicht nur in der Bundesrepublik Deutschland, sondern weltweit ausgelöst wurden[12]); zum zweiten durch das wirtschaftliche und gesundheitspolitische Interesse der deutschen pharmazeutischen Industrie an einem international konkurrenzfähigen Zulassungsverfahren, das ihre Produkte mit einem der FDA vergleichbaren Qualitätssiegel versehen und damit international wettbewerbsfähig machen sollte. Diese Interessen gingen schon 1965 in die europäische Sicherheitsregulierung auf dem EG-Arzneimittelmarkt (RiLi 65/65/EWG; später 75/318/EWG und 75/319/EWG[13])) ein, die eine Harmonisierung der nationalen Sicherheitsrechte durch die Normierung einheitlicher Zulassungskriterien und Verfahren erreichen wollte.

Der Gesetzgeber des AMG 1976 hat geglaubt, beide Ziele — Sicherheitsgewährleistung und europäische Harmonisierung der Arzneimittelsicherheit — zu erfüllen und zukünftige Arzneimittelkatastrophen durch die Instrumente der Sicherheitsgewährleistung zu vermeiden und die Schadenspotentiale durch die Gefährdungshaftung für Geschädigte in erträglicher Weise auszugleichen. Er hat in bisher vier Novellen das AMG einerseits an die fortschreitende Europäisierung der Arzneimittelregelungen angepaßt und andererseits das Sicherheitsziel des Gesetzes teilweise konkretisiert, teilweise erweitert, teilweise aber auch restringiert[14]). Die HIV-Infizierung von Patienten durch Blutprodukte zeigt, daß

[7]) Ladeur, Risiko und Recht. Von der Rezeption der Erfahrung zum Prozeß der Modellierung, in: Bechmann (Hrsg.), Risiko und Gesellschaft, 1993, S. 209ff.

[8]) Früh hat auf solche Zusammenhänge Lewandowski, Das Arzneimittelgesetz im System des Rechts der Gefahrenabwehr, PharmaR 1983, 162ff. hingewiesen, allerdings ohne schon die heutige Begrifflichkeit verwenden zu können.

[9]) Siehe auch Hielscher, Zulassung von Phytopharmaka, PharmaR 1984, 1, 3f., die ganz in diesem Sinne ausführt: „Der Schwebezustand einer unsicheren Bewertung soll nicht vom Patienten getragen werden, der unter Umständen irreversible Gesundheitsschäden erleiden kann. Das bedeutet eine — wie bei der Wirksamkeitsfrage zugunsten, so bei der Risikofrage zulasten des Produzenten — im Zweifel pro Wirksamkeit/pro Risiko-Entscheidung."

[10]) Allgemein dazu Kloepfer, Handeln, S. 55, 71ff., auch zur Unterschiedlichkeit der Verwendung dieses Begriffs.

[11]) Vgl. Beyer, Grenzen der Arzneimittelhaftung — dargestellt am Beispiel des Contergan-Falles, 1988, bes. S. 290ff.; Hohgräwe, Implementation der Arzneimittelsicherheitspolitik durch das Bundesgesundheitsamt, 1992, S. 47ff.; Deutsch, Arztrecht und Arzneimittelrecht, 2. Aufl. 1992, S. 326ff.; Hart, Staatliche Sicherheitsregulierung und Produktpolitik im Arzneimittelmarkt, in: Staatliche Wirtschaftsregulierung in der Krise, Jahrbuch für Sozialökonomie und Gesellschaftstheorie, Hochschule für Wirtschaft und Politik, 1986, S. 192ff.; ders., Die politische Verwaltung eines Gesetzeszwecks — Zur Entwicklung des Arzneimittelgesetzes von 1976, KritJ 1989, 231, 232f.; Hart/Reich, Integration und Recht des Arzneimittelmarktes in der EG, 1990, bes. Rn. 71; Murswiek, Die staatliche Kontrolle der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik und den USA, 1983, S. 284ff.; Westphal, Arzneimittelmarkt und Verbraucherinteresse, 1982, S. 202ff.

[12]) Vgl. Lewandowski, Sicherheitsentscheidungen bei Arzneimitteln zwischen Wissenschaft und Politik, PharmaR 1980, 106ff.

[13]) Dazu Hart/Reich, Integration, S. 49ff.

[14]) Vgl. zu dieser Entwicklung Hart, Die politische Verwaltung, KritJ 1989, 231ff.

die im Ausmaß wahrscheinlich größere Katastrophe durch das Gesetz und seine Anwendung weder verhindert, noch für einen Großteil der Geschädigten haftungsrechtlich erträglich gestaltet wurde.

Das liegt nach den Bewertungen dieses Rechtsgutachtens sowohl an Vollzugsdefiziten[15]) hinsichtlich des Einsatzes der vorhandenen Instrumente der Sicherheitsgewährleistung als auch an einem unzureichenden Instrumentarium. Im ersteren Zusammenhang ist das Gesetz besser als seine Anwendung, weil es ein Mehr an Möglichkeiten gab, als wahrgenommen wurden, im letzteren ist das Gesetz selbst defizitär und bedarf der Ergänzung durch seinen Geber. Vollzugsdefizite bezeichnen Handlungsprobleme der Verwaltung und gegebenenfalls Fehler des Verwaltungshandelns, auf die der Gesetzgeber bestenfalls aufmerksam machen kann, die aber wegen der Komplexität der zu treffenden Risikoentscheidungen kaum in seinem unmittelbaren Einflußbereich liegen. Gerade im Sicherheitsrecht läßt sich die Verwendung unbestimmter Rechtsbegriffe nicht vermeiden, weil Sicherheit kein statisches, sondern ein dynamisches Ziel[16]) ist und notwendig den Entwicklungen der Wissenschaft und dem Wandel von gesellschaftlichen Bewertungskonsensen folgt. Lücken der Gesetzgebung liegen im Verantwortungsbereich des Gesetzgebers selbst, der seinerseits den wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Wandel berücksichtigen muß.

Konsequenzen aus der „Blut-Katastrophe" müssen nach Ansicht des Gutachters auf der Ebene der Verwaltung wie der Gesetzgebung gezogen werden. Auf einige der sichtbar gewordenen Mängel weist dieses Rechtsgutachten hin und will damit die Arbeit des 3. Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages unterstützen.

Die effektive Gewährleistung von Arzneimittelsicherheit durch Risikobegrenzung und Risikovorsorge ist eine Funktion permanenter Aufmerksamkeit und Handlungsbereitschaft beider Gewalten und selbstverständlich der gesellschaftlichen Akteure. Auch die Arzneimittelindustrie steht in der ständigen Gefahr, den latenten Konflikt zwischen gesundheitlichen und wirtschaftlichen Interessen aktuell zugunsten der letzteren zu entscheiden. Die arzneimittelherstellende Industrie wie sämtliche Akteure in der „Blutkette" stehen nach den hier getroffenen rechtlichen Bewertungen vor „Vollzugdefiziten" ihrer erklärten Arzneimittelsicherheitspolitik und ihrer verbandsmäßigen Selbstkontrolle. Insofern sind gesellschaftliche und staatliche Akteure verantwortlich für die Folgen der sichtbar gewordenen Defizite und Fehler bei der Risikoabwehr und -vorsorge.

---

[15]) Von Vollzugsdefiziten spricht schon 1982 Überla in: BGA Tätigkeitsbericht 1982, S. 12: „Im Bereich der Risikomaßnahmen sind die personellen Lücken gravierend."

[16]) Vgl. Fülgraff, Arzneimittelgesetz — Anspruch und Wirklichkeit, pharma dialog 65 (1980), S. 12: „Sicherheitsentscheidungen sind immer vorläufig, nie abschließend, nie endgültig, nie vollkommen. Ihre Faktenbasis entspricht bestenfalls dem Stand der Wissenschaft von dem Tage, an dem die Entscheidung getroffen wurde. Die Nutzen/Risiko-Abschätzung muß fortgeschrieben werden, die Bewertung bedarf der regelmäßigen Revision und Überprüfung." Siehe auch van Eimeren/Überla, Thesen zu Problemen des Arzneimittelrechts aus statistischer und methodischer Sicht, pharma dialog 36 (1975), S. 9: „Die Dauerüberwachung bereits zugelassener Arzneimittel auf dem Markt ist ein wichtiges Problem, das erhöhte Aufmerksamkeit erfordert. Die meisten Arzneimittelkatastrophen treten erst Jahre nach der Zulassung auf. Daher ist ein Überwachungssystem für bereits zugelassene Medikamente vermutlich wichtiger als eine sehr detaillierte Regelung der Neuzulassung, bei der die Nebenwirkungsfreiheit grundsätzlich nicht hinreichend belegt werden kann." Siehe weiter BGA Tätigkeitsbericht 1985, S. 18: „Zur Gewährleistung größtmöglicher Arzneimittelsicherheit muß der jeweils vorhandene Erkenntnisstand der Bewertung des Nutzen/Schadens-Verhältnisses, der Risikoabschätzung jedes Arzneimittels, zugrundegelegt werden; das bedeutet, daß jede Entscheidung über ein Arzneimittel bei der Zulassung und zur Abwehr eines bekannten Risikos nur für den Augenblick gilt. Neue Erkenntnisse erfordern neue Entscheidungen — gegebenenfalls in der Form weiterer Sicherheitsmaßnahmen."

B. Gemeinsame Voraussetzungen für das Sicherheits- und Haftungsrecht von Arzneimitteln nach dem AMG

Das Arzneimittelgesetz (AMG) verpflichtet das Arzneimittel-Sicherheitsrecht (Zulassungs-, Nachmarktkontroll- oder Überwachungsrecht) und das Arzneimittel-Haftungsrecht auf das gemeinsame Ziel, eine angemessene Sicherheit von Arzneimitteln zu gewährleisten. Dies soll durch das Zusammenwirken von präventiven und reaktiven Instrumenten des AMG erreicht werden. Präventiv soll das Zulassungsrecht, präventiv und reaktiv das Marktüberwachungsrecht, reaktiv und präventiv das Haftungsrecht wirken. Der Sicherheitsbegriff wird gemäß § 1 AMG insbesondere durch die Kriterien der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit definiert. Nur solche Arzneimittel dürfen zugelassen werden, passieren die Nachmarktkontrolle und sind von haftungsrechtlichen Sanktionen freigestellt. Das AMG will aber nicht sämtliche Risiken von Arzneimitteln vermeiden — das wäre unmöglich. Es gibt keine absolute Sicherheit. Vermieden werden sollen solche Risiken, die sich zu Gefahren („begründeter Verdacht") verdichtet haben und bei denen eine Nutzen/Risiko-Bilanzierung zu einer „Unvertretbarkeit" der

Abwägung führt. Insofern ist für den Sicherheitsbegriff des AMG das Kriterium der Bedenklichkeit von zentraler Bedeutung. Nur unbedenkliche Arzneimittel dürfen in Verkehr gebracht werden und in Verkehr bleiben; bedenkliche unterliegen schon einem gesetzlichen Verkehrsverbot (§ 5 I AMG). Sie sind darüber hinaus grundsätzlich durch die herstellenden pharmazeutischen Unternehmen und die zuständigen Gesundheitsbehörden (BGA, Länderbehörden) aus dem Verkehr zu nehmen und vom Verbraucher/Patienten fern zu halten, um Gefährdungen für die öffentliche und private Gesundheit zu verhindern.

Eine der wichtigsten Fragen des Arzneimittelrechts lautet deshalb: „Wie sicher ist sicher genug?" Diese Frage kann nur beantwortet werden, wenn ein ausreichendes Informationssystem die relevanten Risikoinformationen erkennt und sammelt, wenn ein vernünftiges Verfahren für eine zutreffende Bewertung dieser Risikoinformationen sorgt, wenn ein sicheres Entscheidungsverfahren eine adäquate Arzneimittelsicherheit als Risikomanagement gewährleistet, die grundsätzlich mit den Sicherheitserwartungen, der Risikoakzeptanz der Bevölkerung in Einklang gebracht werden muß, was nur durch geeignete Beteiligungsrechte an den Entscheidungsverfahren erreicht werden kann, bisher aber nicht gesichert ist. In sämtlichen genannten Verfahren dominiert die Anbieterseite des Arzneimittelmarktes die Nachfrageseite und dort besonders die Verbraucher/Patienten, die weder durch (Fremd-)Organisationen noch durch Individuen in den Verfahren repräsentiert sind (vgl. z. B. Stufenplanverfahren). Darüber hinaus dominiert im vorgesehenen arzneimittelgesetzlichen Risikomanagement die anbieterorientierte über die kritische Pharmakologie. Diese hat deshalb kaum eine Chance, sich innerhalb des Prozesses der administrativen Entscheidungsfindung durchzusetzen. Um Mißverständnissen vorzubeugen sei gesagt, daß letzteres nicht im Sinne eines subjektiven Vorwurfs, sondern im Sinne einer objektiven Funktionsanalyse gemeint ist. Auf diese grundlegenden Defizite sei schon hier hingewiesen; sie werden im Kapitel F detaillierter behandelt.

Soweit Blut und Blutprodukte (Fertig)Arzneimittel sind, unterliegen sie diesen allgemeinen Sicherheitsregeln. Dies wird im folgenden Abschnitt (I.) erörtert. Daran schließen sich kurze Ausführungen zur Zuständigkeit der verschiedenen Behörden für mögliche Sicherheitsmaßnahmen (II.) und zum Begriff des pharmazeutischen Unternehmers (III.) an, um die späteren Ausführungen zur Arzneimittelsicherheit und zur Arzneimittelhaftung auf das Wesentliche konzentrieren zu können.

Blutprodukte unterliegen bisher allerdings nicht den besonderen zusätzlichen Prüfungen für Sera, Impfstoffe und Testallergene (§§ 25 VIII, 32 AMG: besondere Eingriffsbefugnisse einer Bundesoberbehörde, sonst Landesbehörde und zusätzliche Chargenprüfung). Dies ist — und darauf sei schon an dieser Stelle hingewiesen — insofern ein Versäumnis des AMG-Gesetzgebers, als es einerseits einen Unterschied zwischen Blutarzneimitteln und den „normalen" Arzneimitteln gibt, weil die Zulassung sich weniger auf ein Arzneimittelmodell, denn auf ein Verfahren der Herstellung erstreckt. Andererseits besteht eine Parallelität zwischen Blutarzneimitteln und Sera, Impfstoffen und Testallergenen, weil es bei beiden übereinstimmend um die permanente Sicherheit durch und im Herstellungsverfahren geht, die nur durch eine Chargenprüfung gewährleistet werden kann, und nicht nur um die punktuelle Sicherheit im Zeitpunkt der erstmaligen Zulassung und die ergänzende Routinekontrolle nach 5 Jahren aufgrund eines Verlängerungsantrags für die Zulassung. Deshalb erfordert die Produkt- und Risikoparallelität eine gesteigerte Aufmerksamkeit von pharmazeutischen Unternehmern und zuständigen Gesundheitsverwaltungen, die sinnvollerweise durch eine Übertragung der Sicherheitskriterien für Sera auf Blutarzneimittel erreicht wird.

I. Anwendungsbereich der AMG-Normen

1. Arzneimittelbegriff

Der sachliche Anwendungsbereich der AMG-Normen wird durch den Arzneimittelbegriff des § 2 AMG bestimmt. Arzneimittel werden danach in Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die bestimmte Funktionen gemäß § 2 I AMG erfüllen, und die sog. fiktiven Arzneimittel des § 2 II AMG unterteilt. Was Stoffe sind, definiert § 3 AMG, wobei der Stoffbegriff als Gegensatz zum Begriff der Gegenstände in § 2 II AMG gebraucht wird.

Blut (Vollblut) und Blutzubereitungen sind zu unterscheiden.

Blut ist ein Stoff im Sinne von § 3 Nr. 3 AMG, deshalb ein Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 3 AMG, weil und wenn es einen vom menschlichen Körper erzeugten Wirkstoff zu ersetzen bestimmt ist. Die Zwecksetzung macht aus dem Stoff ein Arzneimittel. Desgleichen sind alle Zubereitungen aus Blut Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 3 AMG. Zubereitungen sind Erzeugnisse aus Stoffen, die in den Erzeugnissen noch ganz oder teilweise enthalten sind[1]). Blutzubereitungen sind gesetzlich definiert in § 4 II AMG als

> „Arzneimittel, die aus Blut gewonnene Blut-, Plasma- oder Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder enthalten".

[1]) Kloesel/Cyran, AMG § 2 Anm. 3.

Blut (Vollblut) und Blutzubereitungen sind also Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 3 AMG. Sie können gleichzeitig Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 1 AMG sein, soweit sie dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen Körper

„Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen".

Abgenommenes menschliches Vollblut und aus Vollblut gewonnene Zubereitungen (Konserven, Bestandteile, Zubereitungen aus Bestandteilen) sowie durch Plasmapherese gewonnene Blutbestandteile und ihre Zubereitungen sind Arzneimittel im Sinne des AMG, wenn sie einen oder mehrere der Zwecke des § 2 I AMG erfüllen sollen.

Im einzelnen sind folgende Blutprodukte zu unterscheiden, die Arzneimittel unter den genannten Voraussetzungen (objektivierte Zwecke) sind:

Blut in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand ist ein Stoff im Sinne des § 3 Nr. 3 AMG, weil es menschlicher Körperbestandteil ist.

Blutzubereitungen im Sinne von § 4 II AMG sind Arzneimittel (objektivierter Zweck), die Blutkonserven, Plasmakonserven, Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder enthalten.

Blutkonserve ist das Vollblut unter Zusatz von Stabilisatoren in Blutkonservenbehältnissen. Blutkonserven werden vornehmlich durch Krankenhäuser, Blutbanken und Blutspendezentralen hergestellt[2]).

Blutplasma ist der von Zellbestandteilen befreite flüssige Bestandteil des menschlichen Blutes. Es besteht aus verschiedenen Eiweißkörpern, Proteinen[3]).

Plasmakonserve ist der flüssige Teil des menschlichen Blutes in haltbar gemachter flüssiger oder getrockneter Form[4]).

Blutserum ist Blutplasma abzüglich Fibrinogen (Fibrin).

Serumkonserve ist haltbar gemachtes menschliches Blutserum[5]).

Blutbestandteile sind aus Frischblut oder Blutkonserven gewonnene Bestandteile des Blutes (z. B. Erythrozyten, Thrombozyten, Albumine, Fibrinogen, Globulin)[6]).

Blut oder Blutzubereitungen in diesem Sinne werden Arzneimittel erst dann, wenn ihre Zweckbestimmung zu heilen, zu lindern, zu verhüten (§ 2 I Nr. 1 AMG) oder/und zu ersetzen (§ 2 I Nr. 3 AMG) sich im Produkt bereits ausdrückt. Die „Widmung" generiert das Arzneimittel. Die Zweckbestimmung dient vor allem zur Abgrenzung von Arzneimitteln und Lebensmitteln, Futtermitteln oder Kosmetika, darüber hinaus der Abgrenzung von Arzneimitteln und technischen Produkten, was insbesondere bei verschiedenen Verwendungsmöglichkeiten von Wirkstoffen von Bedeutung ist (B. Nitroglycerin)[7]). Erst die „Widmung" macht einen Stoff zum Arzneimittel. Roh- oder Grundstoffe sind deshalb noch keine Arzneimittel, solange ihnen die Widmung fehlt. Insofern dient der Arzneimittelbegriff auch dazu, die Vorprodukte vom Arzneimittel abzugrenzen. Ist die „Widmung" aber erfolgt, kann man nicht mehr von einem Roh- oder Grundstoff sprechen. Ein Roh- oder Grundstoff, der allein dazu dient, Arzneimittel herzustellen, ist deshalb bereits zweckbestimmtes Arzneimittel im Sinne von § 2 I AMG. Solche „Roh-" oder „Grundstoffe" unterliegen den Normierungen des AMG, fallen also in seinen sachlichen Anwendungsbereich.

Blutbeutel, die Stabilisatoren enthalten, sind bereits Arzneimittel[8]).

Arzneimittel sind wegen dieser Zweckbestimmung deshalb beispielsweise[9]) die Blutzubereitungen Erythrozythenkonzentrat, Thrombozythenkonzentrat, Plasma, Fresh Frozen Plasma, Humanalbumine, Faktorenpräparate (F VIII, IX für Hämophilie; PPSB), Immunglobuline[10]), Prothrombine und Antithrombin III.

Industrieplasma[11]), also durch Plasmapherese gewonnenes, zur industriellen Weiterverarbeitung bestimmtes Blutplasma wird in der Literatur als Grundstoff bezeichnet[12]). Roh- oder Grundstoffe sind grundsätzlich noch keine Arzneimittel, wenn und weil sie den Zweck, dem Arzneimittel zu dienen bestimmt zu sein, noch nicht repräsentieren[13]). Sie sind noch nicht „gewidmet". Die Abgrenzung zwischen den Vorstufen zum und dem Arzneimittel, das dann den AMG-Normen unterliegt, folgt also aus dem objektivierten Zweck[14]), als Arzneimittel zu dienen. Insgesamt handelt es sich um eine Frage nach dem

---

[2]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 8; Sander, AMG § 4 Erl. 5; Lippert, Die Eigenblutspende — Medizin — Organisation — Recht —, VersR 1992, 790, 791 f., 793. Bei Eigenblut muß differenziert werden; vgl. unten C I, 1 a.

[3]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 9.

[4]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 9.

[5]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 9.

[6]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 10.

[7]) Kloesel/Cyran, AMG § 2 Anm. 4.

[8]) Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Blutzubereitungen, Beschluß des Ausschusses für Arzneimittel-, Apotheken- und Gefahrstoffwesen der AGLMB auf seiner Sitzung am 26./27. 10. 1988 zur Durchführung der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, abgedruckt bei Kloesel/Cyran, AMG A 2. 9, Ziff. 1. 2. 1. Der Beschluß wird hier nur als Beleg für die richtige arzneimittelgesetzliche Einordnung verwendet. Auf den Zeitpunkt der Beschlußfassung kommt es deshalb nicht an.

[9]) Vgl. die Aufzählung bei Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 7.

[10]) Unterliegt einer Chargenprüfung im Gegensatz zu den anderen genannten Produkten.

[11]) Es kommt in der Form von gepooltem (Roh)Plasma oder in spenderspezifisch abgepackten (Portions)Beuteln vor (fresh frozen Plasma). Ersteres ist Bulkware (= Arzneimittel), letzteres kann schon Fertigarzneimittel sein. Dazu genauer im anschließenden Text.

[12]) Sander, AMG § 2 Erl. 4.

[13]) Kloesel/Cyran, AMG § 2 Anm. 4; 4 a; 4 b.

[14]) Kloesel/Cyran, AMG § 2 Anm. 4; Sander, AMG § 2 Erl. 1. Entscheidend ist die überwiegende Verwendung nach allgemeiner Verkehrsauffassung in der Wissenschaft und bei der Verbraucherschaft; vgl. ebendort.

Schutzzweck des Arzneimittelgesetzes und seinem Anwendungsbereich, innerhalb dessen der Schutzzweck gewährleistet werden soll. Deshalb steht auch die Abgrenzung von Vorprodukt (= noch nicht Arzneimittel; das können Roh- oder Grundstoffe und Ausgangsstoffe sein) und Arzneimittel im Zusammenhang einer schutzzweckbezogenen Interpretation der Normen des AMG. Arzneimittel in diesem Sinne sind nach einer Begriffsbestimmung der AGLMB Zwischenprodukte (Halbfertigware) als teilweise bearbeitete Arzneimittel, die noch weitere Produktionsstufen durchlaufen (müssen), und die sog. Bulkware, also Arzneimittel in großen Gebinden[15]). Der angeführten Meinung, Industrieplasma sei noch kein Arzneimittel, kann nicht zugestimmt werden. Richtig ist zwar, daß es sich um einen Blutbestandteil handelt, der der Weiterbearbeitung bedarf, wenn er nicht bereits als Plasma in der ärztlichen Therapie verwendet wird. Insofern geht es nur noch um ein Weiterverarbeiten im Sinne eines Ab- oder Verpakkens des Plasmas. Dieses Plasma ist selbstverständlich aufgrund seiner Zweckbestimmung bereits in diesem Zustand ein Arzneimittel[16]). Ist es als „fresh frozen plasma" bereits in Beuteln zur Abgabe abgepackt, ist es sogar schon Fertigarzneimittel. Eine sonstige Weiterbearbeitung des Plasmas im Sinne einer Weiterverarbeitung erfolgt durch die Fraktionierung in verschiedene Plasmabestandteile, die entweder als Plasmabestandteile in der Therapie verwendet werden, dann sind sie selbstverständlich Arzneimittel, oder die Bestandteile werden mit weiteren (Hilfs) Stoffen vermischt und erst dann in der ärztlichen Therapie am Menschen eingesetzt. Auch dieses Blutplasma ist schon vor seiner Zusammenfügung mit weiteren Stoffen Arzneimittel im Sinne von § 2 I AMG, weil es allein dem Zweck zu dienen bestimmt ist, im menschlichen Körper zu heilen, zu lindern oder zu verhüten oder/und Körperflüssigkeiten zu ersetzen (§ 2 I Nr. 1 oder Nr. 3 AMG). Ein Wirkstoff, der mit einem anderen Wirkstoff kombiniert werden soll, aber schon in seiner Form als selbständiger Wirkstoff nur für den Zweck der Herstellung eines Arzneimittels dienen soll[17]), ist im Sinne des AMG bereits Arzneimittel und nicht „Vorprodukt" vor dem Arzneimittel. Blutplasma in der Form des Industrieplasmas ist insofern teilweise Bulkware, teilweise Zwischenprodukt, jedenfalls aber schon Arzneimittel, weil es objektiv allein dem Zweck dient, als Arzneimittel weiterverarbeitet oder weitergegeben zu werden. Es hat seine „Widmung" schon erfahren. Insofern unterliegt auch die Herstellung von Industrieplasma den Normen des AMG, also dem Recht der Herstellung (§§ 13ff. AMG[18]); z. B. Herstellungserlaubnis erforderlich), der Überwachung (§§ 64ff. AMG), und auch dem Zulassungs- (§§ 21ff. AMG) und Nachmarktkontrollrecht (§§ 29ff. AMG) und dem Haftungsrecht (§§ 84ff. AMG), den drei letztgenannten allerdings nur, wenn es sich gleichzeitig um Fertigarzneimittel handelt, was bei Industrieplasma grundsätzlich nicht der Fall ist, weil und wenn es nicht in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung in den Verkehr gebracht wird (vgl. § 4 I AMG).

2. Fertigarzneimittel

Arzneimittel unterliegen dem Regime von Zulassungs- und Nachmarktkontrollrecht und der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung nur, wenn es sich um Fertigarzneimittel handelt, die der Pflicht zur Zulassung unterworfen sind. Dies ergibt sich aus § 21 I und II AMG, auf den § 84 S. 1 AMG implizit verweist. Der Pflicht zur Zulassung unterliegen Fertigarzneimittel im Sinne von § 2 I und II Nr. 1 AMG. Was Fertigarzneimittel sind, ergibt sich aus § 4 I AMG. Es sind solche Arzneimittel,

> „die im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden".

Nur solche Fertigarzneimittel unterliegen der Zulassungspflicht, die nicht ausdrücklich davon ausgenommen sind (§ 21 II AMG). Ausgenommen von der Zulassungspflicht sind beispielsweise Apothekenarzneimittel unter bestimmten Voraussetzungen (Nr. 1) und Prüfarzneimittel (Nr. 2). Ausgenommen sind auch die von der Zulassungspflicht aufgrund von § 36 AMG freigestellten Arzneimittel. Diese Ausnahmen oder Freistellung treffen aber allesamt nicht für Blutarzneimittel zu. Blutarzneimittel, die Fertigarzneimittel sind, unterliegen also der Zulassungspflicht, der Nachmarktkontrolle und der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung.

Fertigarzneimittel sind also durch Inverkehrbringen nach Herstellung im voraus („auf Vorrat") und in verbraucherbestimmter Packung charakterisiert. „Im voraus" grenzt gegenüber den Apothekenarzneimitteln ab, die für den Einzelfall[19]) nach Rezeptur hergestellt werden[20]). Entscheidend für die Fertigarzneimittelqualität von Blut und Blutzubereitungen ist das In-den-Verkehr-bringen in zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackungen. Verbraucher im Sinne des Gesetzes ist,

> „wer Arzneimittel erwirbt, um sie an sich, an anderen oder an Tieren anzuwenden. Verbraucher sind auch Einrichtungen der Gesundheits- und Kran-

[15]) BGBl. 1992, 158, zitiert nach Sander, AMG § 2 Erl. 4.

[16]) Vgl. Kloesel/Cyran, AMG § 2 Anm. 5.

[17]) Es ist mir auch nach medizinischer Beratung keine andere Verwendungsweise von Blutplasma bekannt und erkennbar. Selbst wenn es ganz entfernt liegende, mögliche andere Verwendungsweisen gäbe, würde dies an der gegebenen Bewertung nichts ändern, weil auch dann der Schutzzweck des AMG die Qualifikation als Arzneimittel erforderte.

[18]) § 13 II S. 1 AMG nimmt bestimmte Tätigkeiten von der Erlaubnispflicht aus. Diese Ausnahmen gelten aber gemäß § 13 II S. 2 AMG nicht für die Herstellung von Blutzubereitungen, Sera, Impfstoffen usw.. Soweit Blutzubereitungen hergestellt werden, bedarf es also einer Herstellungserlaubnis; vgl. dazu unten B I und Kloesel/Cyran, AMG § 13 Anm. 5b, 16.

[19]) Vgl. Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 2.

[20]) Sander, § 4 AMG Erl. 3.

kenfürsorge, in denen Arzneimittel angewendet werden".[21])

Damit sind sowohl Klinikpackungen als auch Packungen für den einzelnen Patienten („Letztverbraucher") „abgabefertige Packungen". Das In-den-Verkehr-bringen ist in § 4 XVII AMG definiert als

„das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere".

Fertigarzneimittel im Bereich der Blutarzneimittel sind demzufolge beispielsweise alle zur Abgabe an den Verbraucher abgepackten Einheiten von

— fresh frozen Plasma

— Plasmakonserven

— Fraktionierungsprodukten

— Faktorpräparaten (F VIII, F IX, PPSB)

— Immunglobulinen

— Prothrombin

— Konzentraten von Erythrozyten, Prothrombozyten

— Humanalbumin.

Für diese Fertigarzneimittel besteht eine Zulassungspflicht seit dem Inkrafttreten des AMG am 1. 1. 1978. Sie unterliegen der Nachmarktkontrolle und der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung. Fiktiv zugelassene Arzneimittel, also Arzneimittel, die vor Inkrafttreten des AMG 1976 in Verkehr waren[22]), unterliegen wie zugelassene Arzneimittel der Nachmarktkontrolle[23]) und der Gefährdungshaftung[24]) des AMG. Alle „Noch-nicht-Fertigarzneimittel" (Bulkware, Vorprodukte, Grundstoffe) unterliegen (bei Vorliegen der weiteren Voraussetzungen) als Produkte seit dem 1. 1. 1990 den Haftungsnormen des Produkthaftungsgesetzes (ProdHaftG). Auch insoweit gilt also inzwischen eine verschuldensunabhängige Haftung.

II. Gesetzgeberische und behördliche Zuständigkeiten[25])

Im Folgenden werden grundsätzliche Fragen der Kompetenzverteilung im Bereich der Gesetzgebung (nur knapp) und des Verwaltungshandelns erörtert, soweit der Bereich der Arzneimittelsicherheit betroffen ist. Im Zentrum stehen Bundes- und Landeszuständigkeiten für arzneimittelsicherheitsrechtliche Regelungen.

1. Gesetzgebung

Gemäß Art. 74 Nr. 19 GG ist das Arzneimittelrecht Teil der konkurrierenden Gesetzgebung. Im Bereiche der konkurrierenden Gesetzgebung haben die Länder die Befugnis zur Gesetzgebung, solange und soweit der Bund von seinem Gesetzgebungsrecht keinen Gebrauch macht (Art. 72 I GG). Jenseits des Arzneimittelgesetzes und sonstiger Bundesgesetze im Bereich des Art. 74 Nr. 19 GG besteht deshalb eine Gesetzgebungskompetenz der Länder.

2. Gesetzesausführung durch die Verwaltung

Die Ausführung der Bundesgesetze ist grundsätzlich eigene Angelegenheit der Länder (Art. 83 GG), soweit die Bundesgesetze nichts anderes bestimmen (Art. 84 I GG). Der Bund kann für Angelegenheiten, für die ihm die Gesetzgebung zusteht, selbständige Bundesoberbehörden errichten (Art. 87 III GG), also die Durchführung von Gesetzen verwaltungsmäßig „an sich ziehen". Dies ist durch die Errichtung des BGA (§ 77 AMG; Errichtungsgesetz vom 27. 2. 1952[26])) geschehen. Im Bereich der bundeseigenen Verwaltung erläßt die Bundesregierung allgemeine Verwaltungsvorschriften (insbesondere) zur Errichtung der Behörden (Art. 86 GG). Auch im Bereich der ländereigenen Verwaltung bei der Ausführung von Bundesgesetzen (Art. 83 GG) kann die Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates eigene Verwaltungsvorschriften erlassen (Art. 84 II GG). Darauf basierend enthält § 82 AMG die Ermächtigung zum Erlaß allgemeiner Verwaltungsvorschriften, soweit sie zur Durchführung des AMG erforderlich sind. Diese Ermächtigung soll vor allem dazu dienen, die Überwachung zu intensivieren und zu koordinie-

[21]) Vgl. Sander, § 4 AMG Erl. 4; Sander bezieht sich dabei auf eine Begriffsbestimmung durch den BR aus Anlaß der Beratungen des AMG 61.

[22]) und „übergeleitet" wurden; vgl. Art. 3 § 7 Neuordnungsgesetz; dazu genauer Kloesel/Cyran, Neuordnungsgesetz Art. 3 § 7 Anm. 1, 2.

[23]) H. M.; vgl. Kloesel/Cyran, Neuordnungsgesetz Art. 3 § 7 Anm. 3, 4; die gegenteilige Meinung von Hasskarl, NJW 1983, 1354 ff. hat sich nicht durchsetzen können, weil sie mit dem Schutzzweck der Arzneimittelsicherheitsnormen unverträglich ist.

[24]) Der Gefährdungshaftung nur insoweit, als es sich um nach dem AMG 1976 zulassungspflichtige Arzneimittel handelt; vgl. auch Art. 3 § 21 Neuordnungsgesetz, der die Anwendung der Gefährdungshaftung auf fiktive Arzneimittel ausschließt, die vor Inkrafttreten des AMG abgegeben wurden.

[25]) Bei den Ausführungen dieses Abschnitts handelt es sich um eine zum Teil wörtliche Übernahme meiner Ausführungen aus Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 81 ff. Ergänzungen und Spezifizierungen sind eingefügt, aber nicht besonders kenntlich gemacht.

[26]) BGBl. 1952 I S. 121.

ren[27]). Eine solche Verwaltungsvorschrift (AMGVwV) ist am 25. 8. 1983 erlassen und zuletzt am 7. 12. 1990 geändert worden[28]). Sie richtet sich unmittelbar an die zuständigen Bundes- und Landesbehörden. Darüber hinaus enthalten § 26 AMG (Arzneimittelprüfrichtlinien) und § 63 AMG (Stufenplan) spezielle Bundesermächtigungen zum Erlaß von Verwaltungsvorschriften. Jenseits dieser Ermächtigungen für die Bundesregierung steht den Landesregierungen die Kompetenz zum Erlaß von Verwaltungsvorschriften im Bereich der Arzneimittelüberwachung zu (Art. 84 I GG; vgl. Art. 30 GG).

Die Klarheit der grundsätzlichen Kompetenzverteilung verhindert allerdings nicht, daß im Einzelfall Abgrenzungsschwierigkeiten sowohl im Bereich der Gesetzgebung wie der Ausführung entstehen können. Die folgenden Ausführungen beschäftigen sich ausschließlich mit der Frage der Abgrenzung von Zuständigkeiten zwischen den Bundes- (BGA) und den Landesbehörden bei der Arzneimittelüberwachung.

Das AMG sieht Überwachungskompetenzen beim Verkehr mit Arzneimitteln sowohl für die obere Bundesbehörde (§ 62 AMG) wie für die Landesbehörden (§§ 64 ff. AMG) vor. Darüber hinaus ist das BGA nach den §§ 28 bis 32 AMG im Nachmarkt — also nach der Zulassung — zu bestimmten Maßnahmen befugt. Es ist unstreitig, daß die Länder für die Überwachung der nicht-zulassungspflichtigen und der nicht-registrierpflichtigen Arzneimittel allein zuständig sind[29]). In Bereich der Überwachung des Nachmarktes können sich die tatsächlichen Wirkungen der von Bundes- und Landesbehörden zuständigkeitshalber zu ergreifenden Maßnahmen überschneiden. Die Rücknahme einer Zulassung (§ 30 AMG) beispielsweise nimmt dem Arzneimittel die Verkehrsfähigkeit; es muß vom Markt genommen werden[30]). Dieselbe tatsächliche Wirkung haben Maßnahmen der Länderbehörden nach § 69 I AMG („Inverkehrbringen von Arzneimitteln untersagen, deren Rückruf anordnen und diese sicherstellen"). Diese tatsächliche Wirkungsüberschneidung hat Ramsauer als Argument für eine Kompetenzzentrierung auf das BGA gedient[31]). Diese Meinung hat zwar keinen Anklang gefunden[32]) und auch der Gutachter teilt sie nicht; sie soll aber dennoch erörtert werden, weil sie von grundsätzlicher Bedeutung ist und — folgte man ihr — der Umfang der Länderkompetenzen erheblich eingeschränkt würde. Das folgende Schema zeigt die unterschiedlichen Positionen:

Überwachungszuständigkeiten bei Arzneimitteln

I. **Ramsauer:**

Betriebsüberwachung u. Erlaubnisrecht > **Landesbehörden**
— Herstellungserlaubnis
— Apothekenbetriebserlaubnis

Produktüberwachung > **BGA** für zulassungspflichtige AM
> **Landesbehörden** für nicht zul.pflicht. AM

II. **Überwiegende Meinung:**

Betriebsüberwachung u. Erlaubnisrecht > wie oben

Produktüberwachung > **Landesbehörden:** Vor- u. Nachmarkt } „Tatstatus" (Verhalten)
> **BGA:** ab Zulassungsantrag, bes. Nachmarkt } „Rechtsstatus"

(wg. möglicher Überschneidungen der Maßnahmewirkungen Pflichten zur Information + Koordination)

Ärzteüberwachung > **Kammern**

a) Ramsauers Position

Im Ausgangspunkt seiner Argumentation konstatiert Ramsauer einen Kompetenzkonflikt zwischen BGA und Ländergesundheitsbehörden für zulassungspflichtige[33]) Arzneimittel.

> „Die Untersagung des Inverkehrbringens eines zugelassenen Arzneimittels kommt inhaltlich einer Aufhebung der Zulassung gleich. Beide Verfügungen haben die Wirkung, daß das Arzneimittel nicht mehr in Verkehr gebracht werden darf. ... Die Aufhebung der Zulassung steht ... ausschließlich in der Kompetenz der zuständigen Bundesoberbehörde ..."[34])

Unter dem Gesichtspunkt der Verwaltungskompetenz (Wahrung der rechtlichen und fachlichen Kompetenz des BGA) müsse gefolgert werden, daß die Länderbehörden nicht in die Zuständigkeit des BGA eingreifen dürften. Nur so könnten unterschiedliche Entscheidungen verschiedener Behörden vermieden

---

[27]) Siehe den oben in Fn. 21 zitierten Ausschußbericht und die Entschließung des BT; Kloesel/Cyran, AMG § 82 Anm. 3.

[28]) BAnz 1983, S. 9649, und BAnz 1990, S. 6660, abgedruckt auch bei Kloesel/Cyran A 2. 6.

[29]) Vgl. §§ 21 II, 36, 38 I S. 3 AMG; Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 87.

[30]) Für die Durchführung dieser Maßnahme sind die Länderbehörden zuständig; sie sind insofern der „Verwaltungsunterbau" der oberen Bundesbehörde.

[31]) So Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 85 ff.

[32]) Vgl. z. B. Kloesel/Cyran, AMG § 64 Anm. 1; die (Kommentar-)Literatur setzt sich allerdings bedauerlicherweise mit Ramsauer nicht auseinander.

[33]) Bei nicht zulassungspflichtigen Arzneimitteln sind die Länder allein entscheidungsbefugt, weil das BGA keine Kompetenzen hat und damit keine Zulassungsaufhebung in Betracht kommt (S. 87). Beispiele solcher Arzneimittel sind freigestellte nach § 36 AMG (inzwischen allerdings Änderung durch die 4. AMG-Novelle, weil bei Bedarf auf Antrag eine Zulassung zu erteilen ist; § 25 II Nr. 8 AMG) und Apothekenarzneimittel (§ 21 II Nr. 1 AMG).

[34]) Ramsauer, Die staatliche Ordnung der Arzneimittelversorgung, 1988, S. 86.

werden. Bezüglich zugelassener Arzneimittel hätten die Verfügungen des BGA „Vorrang" vor den Befugnissen der Landesbehörden nach § 69 I AMG.

Dies soll allerdings bei Gefahr im Verzuge nicht gelten; vorläufige Anordnungen durch die Landesbehörden sollen möglich bleiben[35]).

b) Eigene Position

Der Meinung von Ramsauer kann aus formellen und materiellen Gründen nicht gefolgt werden. Die Befugnisse der Länderbehörden im Bereich der Arzneimittelüberwachung und des BGA unterscheiden sich sowohl nach der Aufgabe wie den Folgen, und die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit erfordert beide Befugnisse nebeneinander.

Der Wortlaut der einschlägigen Vorschriften des AMG ist eindeutig: Einerseits verleihen sie dem BGA Befugnisse, die den Rechtsstatus der Zulassung betreffen, andererseits den Ländern Befugnisse der Verhaltensregelung, die den Rechtsstatus der Zulassung unberührt lassen. Nach dem Wortlaut von § 69 I AMG „treffen" die zuständigen Behörden (der Länder!) „die zur Beseitigung festgestellter Verstöße und die zur Verhütung künftiger Verstöße notwendigen Anordnungen". Diese Anordnungsbefugnis gilt dem Verhalten der Adressaten; die Anordnungen (Verfügungen) entfalten also tatsächliche Wirkungen, ohne daß der Rechtsstatus der Zulassung berührt wird[36]). Sie sind allgemein im Wirtschaftsverwaltungsrecht neben Änderungen des Rechtsstatus einer Genehmigung möglich. Dieses Nebeneinander von Aufhebung (als pars pro toto) und Verfügung (Anordnung) ist auch sinnvoll, weil sie unterschiedliche Wirkungen haben. Die Aufhebung einer Genehmigung (Zulassung) entzieht dem Arzneimittel die Verkehrsfähigkeit; die Verkehrsfähigkeit kann nur durch eine neue Genehmigung wiedererlangt werden[37]). Die Verfügung (Anordnung nach § 69 I AMG: Untersagung des Inverkehrbringens, Rückruf, Sicherstellung) betrifft zwar auch die Verkehrsfähigkeit (das tatsächliche Verhalten des Inverkehrbringens), berührt aber den Rechtsstatus der Genehmigung nicht, so daß nach Aufhebung der Anordnung die Verkehrsfähigkeit wieder „auflebt", weil die Genehmigung nach wie vor rechtlichen Bestand hat. Eine zurückgenommene Untersagung (Anordnung) läßt die Wiederaufnahme der Tätigkeit auf der Basis der Genehmigung ohne weiteres zu, während dies bei der Aufhebung erst auf der Basis einer neuen Genehmigung zulässig ist[38]). Es ist also falsch, wenn Ramsauer von einer Wirkungsgleichheit spricht. Im übrigen ist es bei der Ramsauerschen Argumentation inkonsequent, bei Gefahr im Verzuge den Ländern die Kompetenz aus § 69 I AMG für vorläufige Maßnahmen zu belassen, weil in diesem Falle derselbe „Kompetenzkonflikt" (Anordnung/Ruhen der Zulassung) bestünde.

[35]) Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 87.

[36]) Vgl. dazu Jarass, Wirtschaftsverwaltungsrecht, § 9, 2, 4.

[37]) Es sei denn, die Aufhebung wäre rechtswidrig gewesen.

[38]) Jarass, Wirtschaftsverwaltungsrecht, § 9, 1, 4.

Die Entschließung Nr. 11 des Deutschen Bundestages aus Anlaß der Verabschiedung des AMG und die Gesetzesbegründung[39]) zu den §§ 64 ff. AMG betonen die Notwendigkeit der Intensivierung und Koordinierung der Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Deshalb sieht das Gesetz ein Nebeneinander von Länder(verhaltens)überwachung und Bundes(rechts)überwachung vor, um auf der Basis beider Befugnisse und ihrer Koordination (§§ 62, 63, 68 AMG) eine Optimierung des Arzneimittelsicherheitsziels zu erreichen. Die Möglichkeit unterschiedlicher Entscheidungen wird insofern im Interesse der Arzneimittelsicherheit „in Kauf genommen". Im übrigen ist diese Möglichkeit rechtlich, wenn auch nicht faktisch ausgeschlossen: Die Anordnungsbefugnisse der Länder und die Aufhebungsbefugnisse des BGA basieren grundsätzlich auf denselben Schutzzielen, die durch unbestimmte Rechtsbegriffe umschrieben sind (insbesondere Qualität, Wirksamkeit, Unbedenklichkeit). Unbestimmte Rechtsbegriffe sind dadurch definiert, daß sie nur eine richtige Entscheidung zulassen und einer gerichtlichen Vollkontrolle unterliegen[40]). Deshalb mag es zwar bei schwierigen Interpretationsfragen im Arzneimittelrecht Unterschiede zwischen verschiedenen Behörden geben; diese Unterschiede gleichen sich aber notwendig durch die Entwicklung der Entscheidungspraxis, die Abstimmungs- und Kooperationspflichten und durch (höchst)richterliche Entscheidung konsequent an. Die arzneimittelgesetzlichen Pflichten zur gegenseitigen Information und zur Kooperation sind die prozedurale Kehrseite des Nebeneinanders unterschiedlicher Möglichkeiten und Zuständigkeiten und der Ausgleich für faktisch nicht auszuschließende Interpretationsunterschiede bei unbestimmten Rechtsbegriffen. Auch der Stufenplan geht in seinem Maßnahmenkatalog von diesem Nebeneinander von Bundes- und Länderüberwachung aus[41]). Gleichzeitig ist er eine solche Koordinationsprozedur.

Tatsächlich können Interpretations- und Wirkungskonflikte nur im Nachmarkt entstehen, wenn im Bereich von Sicherheitsentscheidungen BGA und zuständige Länderbehörde aufgrund unterschiedlicher Interpretationen des Unbedenklichkeitsbegriffs (verschiedene Sicherheitsphilosophien) zu unterschiedlichen Bewertungen kommen. Solange es sich um die Vorbereitung von Entscheidungen im Rahmen des Stufenplans handelt (also Routinesitzungen, Sondersitzungen der Gefahrstufe I), werden die Unterschiede nicht praktisch, weil sie noch nicht zu Entscheidungen führen. Außerdem ermöglicht der Stufenplan insofern die Diskussion unterschiedlicher Standpunkte und hält ein Verfahren ihrer Angleichung be-

[39]) Beschluß des Deutschen Bundestages zum Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts — Drucksache 7/5025 Nr. 11, abgedruckt als Anlage 1 zum Bericht über Erfahrungen mit dem Arzneimittelgesetz, BT-Drs. 9/1355, S. 35; Kloesel/Cyran, AMG § 82 Anm. 3.

[40]) Hart u. a., Recht, S. 29 f. m. w. N.; Di Fabio, Entscheidungsprobleme, NuR 1991, 353 ff.

[41]) Abschnitt 8.1 und 8.2 Maßnahmenkatalog der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 10. 5. 1990, BAnz v. 16. 5. 1990 Nr. 91, S. 2570.

reit. Allein in dem Falle, daß das BGA und die zuständige Länderbehörde das Vorliegen eines begründeten Verdachts unterschiedlich einschätzen, wird der Konflikt praktisch:

— Hebt das BGA die Zulassung auf oder beschränkt sie, ist die zuständige Überwachungsbehörde gemäß § 69 I S. 2 Nr. 1 AMG an diese Entscheidung gebunden; der Konflikt ist behoben.

— Handelt die zuständige Gesundheitsbehörde aufgrund § 69 I S. 2 Nr. 4 AMG durch die Anordnung einer Untersagung oder eines Rückrufs, „bestätigt" aber das BGA die Zulassung, kann der Konflikt virulent werden.

Für den Fall der Gefahr im Verzuge bestehen keine Bewertungsunterschiede zu Ramsauer. Der Konflikt muß aus Gründen der Arzneimittelsicherheit in Kauf genommen werden. Im übrigen halten auch hier die gegenseitigen Informations- und Kooperationspflichten und der Stufenplan die Möglichkeit der Konfliktbereinigung bereit. Aus diesem Grunde gibt es wohl auch keinen dokumentierten Fall eines solchen Konflikts.

Die Gewährleistung optimaler Arzneimittelsicherheit erfordert das Nebeneinander von Behördenmaßnahmen und die gegenseitige Information und die Kooperation von Bundes- und Länderbehörden. Der Zweck des AMG erfordert die gegenseitige Optimierung unterschiedlicher Handlungsformen und bewertet die Gefahr unterschiedlicher Entscheidungen vor dem Hintergrund unterschiedlicher betroffener Rechtsgüter: Arzneimittelrisiken schnell und wirkungsvoll zu vermeiden und damit die private und öffentliche Gesundheit zu sichern, ist vorrangig gegenüber den möglichen, vorwiegend wirtschaftlichen Nachteilen aufgrund einer vorübergehenden Einschränkung der Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels, auch wenn sie auf einer fehlerhaften Verwaltungsmaßnahme gründet[42]). Die Arzneimittelsicherheit und damit das private und öffentliche Gesundheitsinteresse gehen den Verkehrs- und Marktinteressen vor.

Zusammenfassend ist daher festzuhalten:

— Das BGA ist zuständig für alle Maßnahmen der Nachmarktkontrolle, die den rechtlichen Status der Zulassung betreffen.

— Das BGA ist zuständig für die Koordination von Maßnahmen des BGA und der Länder[43]).

— Die Länder sind zuständig für alle Marktüberwachungsmaßnahmen (§ 69 I AMG) und zwar im Vor- wie im Nachmarkt, die das tatsächliche Verhalten der Adressaten der Marktüberwachung im Sinne von § 64 I AMG betreffen, also insbesondere die Untersagung des Inverkehrbringens von Arzneimitteln, ihren Rückruf, ihre Sicherstellung und Rücknahmeanordnungen[44]). Die Länder sind auch zuständig für die Erteilung und Rücknahme von Herstellungserlaubnissen (§§ 13 ff. AMG).

Im Hinblick auf den in Rede stehenden Sachverhalt wäre also das BGA zuständig gewesen für Maßnahmen nach §§ 28 ff. AMG (Auflagen, Rücknahme, Widerruf, Anordnung des Ruhens der Zulassung von Blutprodukten), die Länder insbesondere für Rückrufe von gefährlichen Blutprodukten[45]). Herstellungserlaubnisse nach §§ 13 ff. AMG erteilen oder nehmen allein die Länderbehörden zurück.

III. Der Begriff des pharmazeutischen Unternehmers

Pharmazeutischer Unternehmer im Sinne des AMG ist gemäß § 4 XVIII AMG,

„wer Arzneimittel unter seinem Namen in Verkehr bringt".

Inverkehrbringen ist gemäß § 4 XIX AMG

„das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere".

Pharmazeutischer Unternehmer im Sinne des AMG ist also, wer „eigene" Arzneimittel zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe vorrätig hält, feilhält, feilbietet und an andere abgibt.

„Vorrätig hält", wer mit dem Entschluß zum Verkauf an andere Arzneimittel abgeben will. Das Arzneimittel lagert also beim Besitzer mit dem Ziel der Abgabe an andere[46]).

„Feilhalten" ist das einem Kaufinteressenten objektiv erkennbare oder mitgeteilte Vorrätighalten[47]).

„Feilbieten" setzt ein entsprechendes Werbeverhalten voraus[48]).

„Abgabe" ist die entgeltliche oder unentgeltliche Einräumung der Verfügungsgewalt an einen an-

---

[42]) Haftungsrechtliche Sanktionen sind möglich, setzen aber voraus, daß eine entsprechende Interpretation der tasächlichen und rechtlichen Situation unter Außerachtlassung der erforderlichen Sorgfalt in Verletzung von Amtspflichten erfolgte. Siehe D III und IV, 3.

[43]) Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 165 ff.

[44]) Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 140 ff., bes. S. 148 ff.

[45]) Hart, Arzneimittelsicherheit und Länderüberwachung, MedR 1993, 207, 210.

[46]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 37.

[47]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 37.

[48]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 37.

deren durch körperliche Überlassung des Arzneimittels[49]).

Nicht entscheidend ist die Herstellung (vgl. § 4 XIV AMG). Pharmazeutischer Unternehmer ist deshalb auch derjenige, der ohne herzustellen Arzneimittel in den Verkehr bringt. Pharmazeutischer Unternehmer ist auch der Vertriebsunternehmer, der ein Arzneimittel weder herstellt, noch abfüllt oder kennzeichnet, wenn er es nur unter seinem Namen vertreibt oder vertreiben läßt[50]).

Der therapierende Arzt, der Arzneimittel verschreibt, bringt sie nicht in den Verkehr[51]), wohl aber das Krankenhaus (kommunale-staatliche oder private Institutionen), das unter seinem Namen („eigene")[52]) Arzneimittel (z. B. durch die Krankenhausapotheke) zum Verkauf (Privatpatient) oder sonstiger Abgabe (Kassenpatient) vorrätig hält und abgibt. Das gilt beispielsweise für „eigene" Blutprodukte, wenn sie an Patienten abgegeben werden mit der einzigen Ausnahme der Eigenblutspende[53]).

Soweit „fremde" (Blut)Arzneimittel eingesetzt werden, ist das Krankenhaus in derselben Rolle wie der anwendende Arzt und selbstverständlich kein pharmazeutischer Unternehmer, weil es sowohl am Inverkehrbringen wie am Merkmal „unter eigenem Namen" fehlt.

Auch das Deutsche Rote Kreuz (DRK) ist pharmazeutischer Unternehmer, soweit es „eigene" Arzneimittel (Plasma, Thrombozytenkonzentrat, Erythrozytenkonzentrat, Plasmaprodukte wie z. B. Faktorpräparate) zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe vorrätig hält und an Verbraucher (Krankenhäuser, Unternehmen und Letztverbraucher/Patienten) abgibt. Dasselbe gilt für sonstige Blutspendedienste als Lieferanten von Blutkonserven[54]).

Der pharmazeutische Unternehmer, der unter seinem Namen Fertigarzneimittel in den Verkehr bringen will, ist zulassungspflichtig, unterliegt der Nachmarktkontrolle und der AMG-Gefährdungshaftung. In der länderbezogenen Marktüberwachung (§§ 64 ff. AMG) wird der Adressatenbegriff weiter gefaßt. Er geht über den Begriff des pharmazeutischen Unternehmers hinaus, weil er Tätigkeiten der Betriebe und Einrichtungen einbezieht, die dort nicht genannt sind[55]). Z. B. unterliegt das Unternehmen (Betriebe, Einrichtungen), das im Vormarkt klinisch prüft, der Länderüberwachung[56]), aber nicht der Zulassungspflicht, der Nachmarktkontrolle durch das BGA und der AMG-Gefährdungshaftung, weil diese Regelungen nur auf Fertigarzneimittel und nicht allgemein auf Arzneimittel abheben. Arzneimittel unterliegen aber seit dem 1. 1. 1990 bei Vorliegen der sonstigen Voraussetzungen den Haftungsregeln des ProdHaftG.

Die Frage der Erlaubnispflichtigkeit der Herstellung von Blutprodukten wird ausführlich unter C I behandelt.

[49]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 38 mit weiteren Nachweisen.

[50]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 40.

[51]) Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 39.

[52]) Das sind solche Arzneimittel, bei denen sein Name auf der Verpackung oder auf der Rechnung oder in sonstiger Weise gegenüber dem Abnehmer erkennbar aufgebracht ist. Damit wird zum Ausdruck gebracht, daß der Namensträger die Verantwortung für das Inverkehrbringen trägt (vgl. § 9 I AMG); Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 40.

[53]) Allerdings unterliegt die gewerbs- oder berufsmäßige Herstellung und Abgabe von Eigenblutkonserven z. B. in Blutbanken der Erlaubnispflicht und der Marktüberwachung; vgl. Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Blutzubereitungen, Beschluß des Ausschusses für Arzneimittel-, Apotheken- und Gefahrstoffwesen der AGLMB auf seiner Sitzung am 26./27. 10. 1988, Ziff. 1. 2. 3.

[54]) Eichholz, Die Bedeutung der arzneimittelrechtlichen Produkthaftung für das Blutspenden und den Vertrieb von Blutkonserven, NJW 1991, 732, 733; davon geht implizit wohl auch das LG Düsseldorf NJW 1990, 2325 aus.

[55]) Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 120f.

[56]) Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 143.

C. Sicherheitsrecht

In diesem Kapitel wird das sicherheitsrechtliche, also das sich aus Normen des AMG als Gefahren- und Risikoabwehrrecht (Sicherheitsrecht) ergebende Pflichtengefüge erörtert. Relevante Pflichten sind z. B. Prüf-, Kontroll-, Beobachtungs-, Anzeige-, Berichts-, Dokumentations-, Warnungs- und Anordnungspflichten. Außerdem werden die Voraussetzungen für Betriebserlaubnisse und Zulassungen darzustellen sein.
Darüber hinaus wird das sicherheitsrechtliche Kompetenzgefüge im Hinblick auf Betriebserlaubnisse, Zulassungen und die Produktions- und Produktüberwachung (Nachmarktkontrolle) dargestellt, soweit dies nicht schon unter B geschehen ist.

I. Erlaubnis- und sonstige Pflichten der Unternehmen („Produktions- und Produktkontrolle")

Im folgenden werden die Erlaubnispflichten (tätigkeitsbezogene Betriebserlaubnisse; produktbezogene Zulassungspflichten), die Organisationspflichten (z. B. Herstellungs-, Kontroll-, Vertriebsleiter, Stufenplanbeauftragter (seit 1. 1. 1988 aufgrund der 2. AMG-Novelle)) und die arzneimittelsicherheitsrechtlichen (nicht die haftungsrechtlichen; dazu unten Teil D des Gutachtens) Verhaltenspflichten (Beobachtungs-, Sammlungs-, Dokumentations-, Prüf-, Kontroll-, Auswertungs-, Anzeige-, Melde-, Informations-, Warn- und Anordnungspflichten) der verschiedenen Akteure in der „Blutkette" behandelt. Die verschiedenen Pflichten sind von unterschiedlichen tatsächlichen und rechtlichen Voraussetzungen abhängig und werden außerdem in Relation zueinander gesetzt.

Von Bedeutung sind die Qualifikation der

- Tätigkeiten
  - Herstellen
    - § 13 AMG: Herstellungserlaubnis
  - Herstellen und sonstige Tätigkeiten
    - § 64 I AMG: Marktüberwachung
    - § 67 AMG: Anzeigepflichten
  - pharmazeutische Unternehmer
    - §§ 21 ff. AMG: Zulassung, Nachmarktkontrolle
    - § 29 I AMG: Meldepflichten
    - § 63 a AMG: Stufenplanbeauftragter
    - §§ 84 ff. AMG: Haftung und haftungsrechtliche Pflichten

und der

- Produkte
  - Arzneimittel gem. § 2 I und II Nr. 1 AMG: Herstellungserlaubnis; Marktüberwachung
  - Fertigarzneimittel: §§ 21 ff. AMG: Zulassung, Nachmarktkontrolle; § 72 AMG: Einfuhrerlaubnis; §§ 84 AMG: Haftung.

Wer eine Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG) oder eine Einfuhrerlaubnis (§ 72 AMG) besitzt, unterliegt nicht mehr der Anzeigepflicht nach § 67 I AMG (§ 67 IV AMG). Die Anzeigepflichten des pharmazeutischen Unternehmers nach § 29 I AMG sind unterschiedlich bei zugelassenen verschreibungspflichtigen oder nicht verschreibungspflichtigen Fertigarzneimitteln.

Bezüglich der produktbezogenen Qualifikation von Blutprodukten (Arzneimittel, Fertigarzneimittel) wird auf die Ausführungen in Teil B I 1 des Gutachtens verwiesen.

Bezüglich der Tätigkeiten wird direkt im Anschluß an diese Ausführungen differenziert. Es sei aber schon hier und nochmals darauf hingewiesen, daß eine Differenzierung hinsichtlich einer Herstellungserlaubnispflicht bzw. Zulassungspflicht für Blutprodukte nicht nach Rechtsformen oder Aufgaben der jeweiligen Unternehmen (also staatlich-kommunale Institutionen, DRK, industrielle Unternehmen der Arzneimittelherstellung) erfolgt, sondern daß jedes Handeln, das unter den Begriff des Herstellens bzw. des pharmazeutischen Unternehmers fällt, erlaubnispflichtig ist (Herstellungserlaubnis) bzw. einer Arzneimittelzulassung bedarf. Soweit also staatlich-kommunale Einrichtungen und das DRK als pharmazeutische Unternehmer tätig werden bzw. Arzneimittel herstellen, unterliegen sie entsprechenden Erlaubnis-, Organisations- und Verhaltenspflichten ohne Rücksicht auf ihren sonstigen Status (z. B. als „Vorlieferanten").

Im folgenden wird nach Herstellungserlaubnissen, Produktzulassungen (1.), Organisationspflichten (2.) und Verhaltenspflichten (3.) von Unternehmen unterschieden und gegliedert.

1. Erlaubnisse

a) Herstellungserlaubnis

Die gewerbs- oder berufsmäßige Herstellung von Arzneimitteln im Sinne des § 2 I oder II Nr. 1 AMG zum Zwecke der Abgabe an andere ist erlaubnispflichtig. „Herstellen" ist gemäß § 4 XIV AMG

> „das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken und das Kennzeichnen"

solcher Arzneimittel. Für die Erteilung der Erlaubnis sind die Landesbehörden zuständig (§ 13 I S. 1 AMG).

> „Das gleiche gilt für juristische Personen, nicht rechtsfähige Vereine und Gesellschaften des bürgerlichen Rechts, die Arzneimittel zum Zwecke der Abgabe an ihre Mitglieder herstellen. Eine Abgabe an andere im Sinne des Satzes 1 liegt vor, wenn die Person, die das Arzneimittel herstellt, eine andere ist als die, die es anwendet." (§ 13 I S. 2, 3 AMG)

Die in § 13 II S. 1 AMG aufgezählten Ausnahmen von der Erlaubnispflicht gelten gemäß § 13 II S. 2 AMG nicht für die Herstellung von Blutzubereitungen und von weiteren dort aufgezählten Produkten.

Da es sich nach den Ausführungen in Teil B I 1 bei den Blutzubereitungen — auch Industrieplasma — um Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 1 oder/und 3 AMG handelt, sind insofern alle Hersteller erlaubnis-

pflichtig, wenn die übrigen Voraussetzungen erfüllt sind. Das Gewinnen von Blut oder Blutbestandteilen ist ein Herstellen im Sinne von § 4 XIV AMG und deshalb erlaubnispflichtig nach § 13 I AMG[1]). Die Trennung von Blut mit Hilfe von Blutzentrifugen und die Plasmafraktionierung sind Herstellungsvorgänge. Lediglich die Eigenblutspende, die demselben Patienten zugeführt werden soll, ist kein Herstellen im Sinne des Gesetzes. Sobald aber das gewonnene Blut einer anderen Person zugeführt oder anderweitig für Dritte eingesetzt wird und damit als Arzneimittel dient, wird es „abgegeben" und die Tätigkeit ist erlaubnispflichtig[2]). Deshalb ist auch die Herstellung von Blutkonserven, die ausschließlich in Krankenhäusern, Blutbanken und Blutspendezentralen erfolgt, erlaubnispflichtig[3]). Dem Herstellungserlaubnisrecht des AMG unterlagen und unterliegen die Krankenhausträger, das DRK mit seinen Sammeldiensten, Blutbanken, Blutspendezentralen, Plasmapheresezentren.

„Berufs- oder gewerbsmäßig" handelt, wer eine auf dauernde Einnahmeerzielung gerichtete Tätigkeit mit (= Gewerbe) oder ohne Gewinnerzielungsabsicht ausübt[4]).

„Zum Zwecke der Abgabe an andere" ist das Arzneimittel bestimmt, wenn Hersteller und Anwender unterschiedliche Personen sind. Das ist nicht nur bei einer Abgabe an den Verbraucher/Patienten der Fall, sondern auch wenn der Hersteller an die Industrie, den Groß- oder Einzelhandel, die Apotheke oder das Krankenhaus liefert.

Die erteilte Herstellungserlaubnis befugt zur Herstellung mit dem Ziel der Abgabe an andere, befugt aber nur zur Abgabe eines Fertigarzneimittels an andere, wenn eine entsprechende Zulassung des Arzneimittels für den pharmazeutischen Unternehmer vorliegt. Die Arzneimittelproduktion kann aufgrund der Herstellungserlaubnis aufgenommen werden, nicht aber schon der Vertrieb (= das Inverkehrbringen). Dieser ist abhängig von der erteilten Zulassung.

Die Erteilung der Herstellungserlaubnis[5]) setzt die Erfüllung von persönlichen und sachlichen Merkmalen voraus[6]). Bei ersteren geht es um die Sachkunde und Zuverlässigkeit des Herstellers bzw. seiner (verantwortlichen) Beschäftigten, bei letzteren um die Eignung der Anlagen für die Herstellung von Arzneimitteln. Die Aufhebung und das Ruhen der Herstellungserlaubnis können aus denselben Gründen angeordnet werden, aus denen die Erlaubnis versagt werden kann (§ 18 I i. V. m. § 14 I AMG).

§ 14 I AMG unterscheidet den Herstellungsleiter, den Kontrolleiter und den Vertriebsleiter, wobei Herstellungs- und Vertriebsleiter, unter bestimmten Voraussetzungen auch der Kontrolleiter (§ 14 II S. 2, III AMG), dieselbe Person sein können (§ 14 II S. 1 AMG). Für die ersten beiden wird eine bestimmte Sachkenntnis gefordert, deren Nachweis durch die Erfüllung der Anforderungen des § 15 AMG erbracht wird; für alle wird die tätigkeitsbezogene Zuverlässigkeit verlangt (§ 14 I Nr. 4 AMG).

Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als Herstellungs- oder Kontrolleiter setzt eine bestimmte Ausbildung und grundsätzlich eine praktische Tätigkeit voraus, wobei zwischen verschiedenen Tätigkeiten zu unterscheiden ist (§ 15 I und III AMG; letzterer für Blutzubereitungen).

Sind die Voraussetzungen des § 14 I AMG gegeben, dann ist die Erlaubnis zu erteilen, d. h. es besteht ein Anspruch auf ihre Erteilung, wie umgekehrt die Aufhebung der Erlaubnis anzuordnen ist, wenn einer der Versagungsgründe für die Erlaubnis vorliegt. Es besteht also für die zuständige Behörde kein Entschließungsermessen: Sie muß eingreifen (Rücknahme oder Widerruf der Herstellungserlaubnis). § 18 AMG enthält keine dem § 14 V AMG vergleichbare Vorschrift (Abhilfefrist). Dies erklärt sich aus der unterschiedlichen Situation bei der Erlaubniserteilung und der Aufhebung: Bei ersterer ist die erlaubnispflichtige Tätigkeit noch nicht aufgenommen, während bei letzterer die schon erlaubte Tätigkeit mindestens abstrakt zu Gefahren der Arzneimittelsicherheit führen kann, so daß vom Schutzzweck des AMG her ein Entschließungsermessen unberechtigt wäre.

Es besteht (nur) beim Widerruf ein Auswahlermessen: Die Behörde kann aufheben oder das Ruhen der Erlaubnis anordnen (§ 18 I AMG)[7]). Letzteres wird dann der Fall sein, wenn die begründete Aussicht besteht, daß der oder die Versagungsgründe in absehbarer Zeit durch den Erlaubnisinhaber ausgeräumt werden können (Verhältnismäßigkeit der Maßnahme). Die Anordnung des Ruhens der Erlaubnis schließt einen späteren Widerruf nicht aus.

Herstellungserlaubnisse können aus Gründen der Unzuverlässigkeit auch aufgehoben werden, wenn Pflichten im Bereich der Beobachtung, Prüfung und Meldung von Arzneimittelrisiken (Anzeigepflichten nach § 29 I AMG) oder der Prüfung der Qualität der hergestellten Arzneimittel verletzt werden. Das kann dann der Fall sein, wenn die Nachweise nach §§ 5, 6, 9, 12 II, 14 PharmBetrV[8]) nicht geführt werden können und sich daraus die Unzuverlässigkeit des Kontroll- und/oder Herstellungsleiters ergeben und es

---

[1]) Kloesel/Cyran, AMG § 13 Anm. 5 b.

[2]) Kloesel/Cyran, AMG § 13 Anm. 5 b; vgl. auch Lippert, Die Eigenblutspende, VersR 1992, 790, 791; Lippert weist dort auf eine Publikation von Weißauer, Anästh + Intensivmed 92, 15 hin, der im Anschluß an eine Auskunft des Ministers für Arbeit, Gesundheit und Soziales Nordrhein-Westfalens die Meinung vertritt, daß das Tiefgefrieren des Eigenblutes nicht erlaubnispflichtig sei. M. E. ist auch dort nach dem Verwendungszweck zu differenzieren: Wird das Blut für den Spender aufbewahrt, dann ist keine Herstellungserlaubnis erforderlich.

[3]) Vgl. Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 8, § 13 Anm. 5 b.

[4]) Sander, AMG § 13 Erl. 3; Kloesel/Cyran, AMG § 13 Anm. 4.

[5]) Siehe dazu auch Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 168 ff.; die folgenden Ausführungen greifen darauf teilweise zurück.

[6]) Die Erteilung der Erlaubnis setzt eine vorherige Abnahmebesichtigung voraus, § 2 AMGVwV als Umsetzung von Art. 18 I der Richtlinie 75/319/EWG.

[7]) Vgl. Sander, Erl. § 18 AMG Anm. 2, 3; Kloesel/Cyran, § 18 AMG Rn. 2 ff.

[8]) Die PharmBetrV besteht erst seit dem 8. März 1985, BGBl. I, S. 546 ff.

sich um gröbliche und beharrliche Verfehlungen des Unternehmens bzw. seiner organisationsrechtlich Verantwortlichen handelt. Selbstverständlich ist bei entsprechenden Anordnungen der Länderbehörden der Verhältnismäßigkeitsgrundsatz zu beachten, so daß etwa eine Abmahnung oder eine produktbezogene, auch chargenbezogene[9]) Maßnahme einer Ruhensanordnung oder einem Widerruf der Herstellungserlaubnis voranzugehen hätte. Dies gilt aber nicht, sobald Gefahr für hochwertige Rechtsgüter im Verzuge ist.

Festzuhalten ist also:

— Alle Hersteller von Blutprodukten in der „Blutkette" (Arzneimittel = Vorprodukte, Bulkware; Fertigarzneimittel) unterliegen der Erlaubnispflicht. Wer also Blutprodukte zum Zwecke der Abgabe an andere herstellen will und herstellt, bedurfte und bedarf gemäß §§ 13ff. AMG einer Herstellungserlaubnis. Das gilt auch für Krankenhäuser, das DRK, Plasmapheresezentren, Blutspendezentralen usw.

— Die erteilte Herstellungserlaubnis kann auch bei einer gröblichen und beharrlichen Nichtbeachtung von Meldepflichten (§ 29 I AMG[10])) oder Verletzung von Qualitätskontrollpflichten entzogen werden, bei Gefahr im Verzuge muß mindestens ihr Ruhen durch die zuständige Landesbehörde angeordnet werden. Der Verhältnismäßigkeitsgrundsatz kann aber auch zum Vorrang produktbezogener Maßnahmen der Marktüberwachung führen (z. B. Chargenrückruf).

b) Zulassung

Blutprodukte unterliegen der Zulassungspflicht nach §§ 21ff. AMG, soweit sie Fertigarzneimittel sind. Die Zulassung ist vom pharmazeutischen Unternehmer zu beantragen (§ 21 III AMG). Bezüglich der Begriffe „Fertigarzneimittel" kann auf Teil B I 1 und „pharmazeutischer Unternehmer" auf Teil B I 3 dieses Gutachtens verwiesen werden. Es stellen sich gegenüber der Zulassung sonstiger Fertigarzneimittel keine Sonderprobleme. Es sei aber darauf hingewiesen, daß eine im AMG bisher fehlende Chargenprüfung für die Mehrheit der Blutprodukte erforderlich erscheint.

Die Zulassung gibt ihrem Inhaber ein subjektives öffentliches Recht auf Inverkehrbringen des Arzneimittels[11]). Sie ist Vermögenswert, als Recht verkäuflich[12]) und auf Dritte übertragbar[13]). Der Erwerber dieses Rechts darf aber seinerseits das zugelassene Fertigarzneimittel als Hersteller nur in Verkehr bringen, wenn er über eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG verfügt. Ist er nur pharmazeutischer Vertriebsunternehmer, der ausgelagert bei einem anderen Unternehmen herstellen läßt, bedarf er einer solchen Herstellungserlaubnis nicht — wohl aber der „eigentliche" (Auftrags)Hersteller.

2. Organisationspflichten

Wer Arzneimittel zum Zwecke der Abgabe an andere herstellen will (§ 13 I AMG), unterliegt bestimmten gesetzlichen Organisationspflichten (§§ 14, 15, 19 AMG). Diese Organisationspflichten gelten seit dem Inkrafttreten des AMG am 1. 1. 1978. Das Neuordnungsgesetz zum AMG sah in Art. 3 §§ 1 bis 4 Überleitungsvorschriften für Erlaubnisse, die nach dem AMG 1961 erteilt worden waren, vor. Sie bezogen sich insbesondere auf den Widerruf der früher erteilten Erlaubnisse, sofern nicht der Nachweis der Einstellung eines Kontrolleiters (nach drei Jahren; § 2 I NeuordnungsG), eines Herstellungs- und eines Kontrolleiters (nach acht Jahren; § 2 II NeuordnungsG; Personenidentität möglich; vgl. § 2 III NeuordnungsG) und eines Vertriebsleiters (sechs Monate; § 2 IV NeuordnungsG) erbracht wurde[14]).

Erforderlich ist die Schaffung einer unternehmerischen Organisations- und Verantwortungsstruktur im Bereich der Herstellung, der Kontrolle und des Vertriebes und seit dem 1. 1. 1988 auch der Markt- und Produktbeobachtung (Stufenplanbeauftragter gemäß § 63a AMG). Die Erteilung der Herstellungserlaubnis setzt die vorherige Erfüllung dieser Organisationserfordernisse voraus (§ 14 AMG)[15]). Ihre Nichterfüllung nach Erteilung kann Maßnahmen der zuständigen Länderbehörden bis zum Entzug der Herstellungserlaubnis auslösen. Differenzierungen ergeben sich aus dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz je nach Sachverhaltskonstellation.

Die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) vom 8. März 1985 ist gemäß deren § 20 am 1. April 1985 in Kraft getreten[16]). Die

---

[9]) Vgl. § 18 II S. 2 AMG.

[10]) Sie gilt aber nur für pharmazeutische Unternehmer, die Fertigarzneimittel in den Verkehr bringen.

[11]) Kloesel/Cyran, AMG § 25 Anm. 1

[12]) Sander, AMG § 25 Erl. 1; es ist eine Änderungsanzeige über den Wechsel des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 29 I S. 1 AMG an die Bundesoberbehörde erforderlich; vgl. auch Kloesel/Cyran, AMG § 29 Anm. 1a. Auch die Einräumung eines Mitvertriebsrechts an einen anderen pharmazeutischen Unternehmer ist möglich.

[13]) Die Gültigkeit des zivilrechtlichen Rechtsgeschäfts ist von der Einhaltung der öffentlichrechtlichen Pflicht zur Anzeige gemäß § 29 I AMG unabhängig. Das Recht zum Inverkehrbringen mit den veränderten Angaben der Kennzeichnung besteht erst, wenn diesen Verpflichtungen Genüge getan wurde; siehe § 29 II S. 1 AMG. Mit den alten Angaben darf das Arzneimittel im Rahmen eines zulässigen Abverkaufs weiter in den Verkehr gebracht werden; siehe § 29 II S. 2 AMG. In beiden Fällen liegt allerdings eine Ordnungswidrigkeit nach § 97 II Nr. 7 AMG vor, wenn gegen die Anzeigepflicht nach § 29 I S. 1 AMG verstoßen wurde, wobei anzeigepflichtig der Erstinhaber der Zulassung ist.

[14]) Mir liegen keine Erkenntnisse vor, die auf eine Verletzung der Organisationspflichten im Rahmen dieser Übergangsbestimmungen schließen lassen.

[15]) Kloesel/Cyran, AMG § 14 Anm. 2; Sander, AMG § 13 Erl. 2ff.

[16]) BGBl. I S. 546 vom 15. März 1985.

Übergangsbestimmung enthält § 18 PharmBetrV, wonach

„Arzneimittel, die vor dem Inkrafttreten dieser Verordnung nicht den Vorschriften dieser Verordnung entsprechend hergestellt und geprüft wurden ..."

vom pharmazeutischen Unternehmen noch bis zum 31. Dezember 1987 in den Verkehr gebracht werden dürfen. Dies gilt nicht für Arzneimittel, die nach dem Inkrafttreten hergestellt und geprüft wurden. Für Betriebsräume und Einrichtungen gilt gemäß § 18 II PharmBetrV entsprechendes mit der Möglichkeit befristeter Ausnahmen aus wichtigem Grund. Vor (und selbstverständlich nach Inkrafttreten) der PharmBetrV galten jedoch die „Revidierten Grundregeln der Weltgesundheitsorganisation für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität (GMP)"[17]) als internationaler anerkannter Stand der Wissenschaft und Technik für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln[18]). Die gesetzliche Festlegung der Verantwortungsbereiche der Organisationsverantwortlichen gemäß § 14 AMG enthält im Rahmen des Verweises auf die Vorschriften über den Verkehr mit und die erforderliche Qualität von Arzneimitteln den impliziten Verweis auf den jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik und insofern auch auf die GMP-Richtlinie. Dennoch entfalten sie keine unmittelbaren Rechtswirkungen, weil sie zum damaligen Zeitpunkt nicht rechtsverbindlich für die nationale Rechtsordnung umgesetzt wurden. Sie entfalten ihre Wirkung als sog. antizipierte Gutachten zum Stand der Wissenschaft und Technik z. B. im Rahmen von Straf- und Zivilprozessen. Unmittelbare Rechtswirkungen sind allerdings erst durch die PharmBetrV entstanden, soweit diese auf der Basis von § 54 AMG die Regelungen der GMP-Richtlinie national transformiert hat[19]). Im Hinblick auf die personellen Festlegungen von Organisationsverantwortlichkeiten ist diese Unsicherheit der rechtlichen Geltung allerdings folgenlos, weil diese sich direkt aus dem AMG ergeben. Im übrigen gelten die Regelungen der PharmBetrV erst ab dem 1. 4. 1985, sind also auf den hier in Rede stehenden Zeitraum nicht anwendbar.

Die gesetzlichen Organisationspflichten erfordern seit dem Inkrafttreten des AMG am 1. 1. 1978 einen Herstellungs-, Kontroll- und Vertriebsleiter (§§ 14, 15, 19 AMG). Der Vertriebsleiter kann gleichzeitig Herstellungsleiter sein, unter bestimmten Voraussetzungen kann der Herstellungsleiter gleichzeitig Kontroll- und Vertriebsleiter sein (§ 14 II AMG).

„Die Prüfung der Arzneimittel kann teilweise außerhalb der Betriebsstätte in beauftragten Betrieben durchgeführt werden, wenn bei diesen geeignete Räume und Einrichtungen hierfür vorhanden sind." (§ 14 IV AMG)

Mit dem Begriff der Prüfung ist die der Qualität (vgl. § 4 XV AMG) gemeint, wozu auch die Überprüfung einer Verunreinigung des Arzneimittels durch Viren (z. B. aufgrund des und im Herstellungsverfahrens) zählt[20]). Die Auslagerung der Prüfung setzt voraus, daß die Herstellungserlaubnis auf den Prüfbetrieb erstreckt wurde (§ 16 AMG), daß dort geeignete Räume und Einrichtungen zur Prüfung und qualifiziertes Personal vorhanden sind — was von der zuständigen Behörde zu kontrollieren ist — und daß der Kontrollleiter seiner Verantwortlichkeit auch in der ausgelagerten Prüfeinrichtung (§ 19 IV AMG) nachkommen kann[21]) oder daß eine entsprechende Herstellungserlaubnis sowie Organisations- und Verantwortungsstruktur für den ausgelagert herstellenden Betrieb besteht.

Herstellungs-, Kontroll- und Vertriebsleiter müssen über die jeweils erforderliche Sachkenntnis und Zuverlässigkeit verfügen (§ 14 I Nr. 1, 2, 3, 4 AMG), sie müssen die ihnen obliegenden Verpflichtungen ständig erfüllen können (§ 14 I Nr. 5 AMG), wobei auch eine nebenberufliche Tätigkeit in Betracht kommt, wenn dies der Umfang der Tätigkeit erlaubt[22]). Das AMG stellt in § 19 die öffentlichrechtliche Verantwortlichkeit dieser Personen fest. Diese Feststellung entläßt den pharmazeutischen Unternehmer nicht aus seiner öffentlichrechtlichen (Gesamt)Verantwortung[23]). Der pharmazeutische Unternehmer bzw. Hersteller ist demzufolge verantwortlich für die Einhaltung der Organisationspflichten hinsichtlich Auswahl, Einstellung und Überwachung der Betriebsleiter und der sonstigen gesetzlichen Verpflichtungen aus den Regelungen des Verkehrs mit Arzneimitteln. Die Verletzung der Organisationspflichten durch den Hersteller und der jeweiligen Pflichten der Betriebsleiter in ihrem Verantwortungsbereich kann Auswirkungen auf die Herstellungserlaubnis (bis zum Widerruf) haben, sie kann aber auch zu straf- oder ordnungswidrigkeitsrechtlichen oder/und haftungsrechtlichen Konsequenzen führen. Die fehlende Sachkenntnis oder die Unzuverlässigkeit eines Betriebsleiters hat der Hersteller zu verantworten, weil er insofern die organisatorische Verantwortlichkeit für die Auswahl, Einstellung und Überwachung seiner Betriebsleiter trägt. Zur organisatorischen Verantwortlichkeit gehört auch eine klare innerorganisatorische Zuständigkeits- und Befugnisregelung für die einzelnen Leiter[24]).

---

[17]) Bekanntmachung des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit vom 1. 12. 1977, BAnz. Nr. 1 vom 3. 1. 1978, abgedruckt in Oeser/Sander, Pharma-Betriebsverordnung, Kommentar, A 2.

[18]) Beschluß der Minister und Senatoren der Bundesländer vom 15./16. 11. 1973 für eine ältere Fassung der Grundregeln; ebenso Oeser/Sander, PharmBetrV B 3, Anm. 1.

[19]) Oeser/Sander, PharmBetrV B 3, Anm. 1.

[20]) Vgl. Kloesel/Cyran, AMG § 4 Anm. 35.

[21]) Kloesel/Cyran, AMG § 14 Anm. 13.

[22]) Kloesel/Cyran, AMG § 14 Anm. 7.

[23]) Kloesel/Cyran, AMG § 19 Anm. 2; Sander, AMG § 19 Erl. 1, allerdings mit der Einschränkung, daß für Ordnungswidrigkeiten der Betriebsverantwortlichen nur im Falle eines Auswahl- oder Überwachungsverschuldens einzustehen sei (§ 130 OWiG).

[24]) Vgl. insgesamt Kloesel/Cyran, AMG § 19 Anm. 2.

a) Herstellungsleiter

„Der Herstellungsleiter ist dafür verantwortlich, daß die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln hergestellt, gelagert und gekennzeichnet werden sowie mit der vorgeschriebenen Packungsbeilage versehen sind." (§ 19 I AMG)

Der gesamte Herstellungsprozeß und die darauf bezogenen arzneimittelgesetzlichen Verkehrsvorschriften fallen in den Verantwortungsbereich des Herstellungsleiters. Die Herstellung der Arzneimittel hat insbesondere den Vorschriften der §§ 5 bis 13 AMG entsprechend, aber auch gemäß den Zulassungsunterlagen und nach dem Stand der pharmazeutischen Wissenschaft zu erfolgen, und dies hat der Herstellungsleiter zu gewährleisten. Damit ist er auch verantwortlich für die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit (§ 5 II AMG) der hergestellten Arzneimittel, jedenfalls soweit dies im Rahmen seiner nach § 14 I Nr. 1 AMG erforderlichen Sachkenntnis liegt. Wenn die Unbedenklichkeit des hergestellten Arzneimittels nicht in diese Sachkompetenz fällt, ist er dennoch insofern verantwortlich, als er eine sachverständige Prüfung der Unbedenklichkeit durch einen internen oder externen Experten veranlassen muß[25]).

Die Verunreinigung von Blut- oder Plasmakonserven durch Viren ist zwar zunächst eine Frage der Qualität des Arzneimittels, dann aber auch eine Frage der Unbedenklichkeit, als durch die Verunreinigung schädliche Wirkungen ausgelöst werden, die zu einer negativen Nutzen/Risiko-Bilanz und damit zur Bedenklichkeit des Arzneimittels führen können. Bezieht man diese Aussage auf die Situation von Ende 1982 und Herbst 1983, dann waren die bei den herstellenden Unternehmen verantwortlichen Herstellungsleiter schon aufgrund der Information durch das BGA vom 12. 12. 1982, spätestens aber seit der BGA-Veröffentlichung vom 6. 9. 1983 über mögliche Todesfälle und AIDS-Infektionen im Zusammenhang mit Blutpräparaten zu einer Überprüfung der Qualität und Unbedenklichkeit der Blutarzneimittel verpflichtet, die in ihrem Betrieb hergestellt wurden. Der Zeitpunkt kann sich je nach Vorliegen von unveröffentlichten, aber dem Unternehmen zugänglichen (auch internationalen) Informationen vorverlagern. Insofern war innerorganisatorisch eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich der Sachverhaltserforschung geboten, die sich sowohl auf die nationale wie internationale Informationssammlung und -auswertung bezog. Unternehmen, die Blutplasma aus auffällig gewordenen Gebieten bezogen, unterlagen einer erhöhten Verpflichtung zur Aufmerksamkeit.

Gehen Meldungen über den Verdacht letaler Wirkungen eines Arzneimittels bei einem Unternehmen ein, so muß, abgesehen vom Hersteller selbst, der Herstellungsleiter eine sofortige Überprüfung der Verdachtsmeldungen im Hinblick auf eine mögliche Unvertretbarkeit der schädlichen Wirkungen innerhalb des Unternehmens oder durch Beiziehung externen Sachverstands anordnen. Der Herstellungsleiter hat aber nicht nur die Aufgabe der Sammlung und Bewertung beim Unternehmen eingehender Meldungen, sondern er ist auch verpflichtet, in der Fachöffentlichkeit oder sonstigen Öffentlichkeit bekannt werdende Meldungen über den Verdacht schädlicher Wirkungen des hergestellten Arzneimittels oder des Stoffs zu verfolgen und einer innerbetrieblichen Überprüfung zugänglich zu machen[26]).

Nach heutigem Recht[27]) ist gemäß § 63 a AMG der Stufenplanbeauftragte für die Sammlung, Bewertung und Koordination der notwendigen Maßnahmen sowie für die Erfüllung der Anzeigepflichten gemäß § 29 I AMG verantwortlich. Der Stufenplanbeauftrage hat Aufgaben zu erfüllen, für die nach altem Recht der Herstellungsleiter und der Vertriebsleiter zuständig waren. Es ist insofern eine einheitliche innerunternehmerische Anlaufstelle für die Gesamtheit der Risikoprobleme parallel zum Stufenplanverfahren geschaffen worden[28]).

b) Kontrolleiter

„Der Kontrolleiter ist dafür verantwortlich, daß die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln auf die erforderliche Qualität geprüft sind." (§ 19 II AMG)

Die Aufgabe des Kontrolleiters ist die Gewährleistung der nach der Arzneimittelzulassung und dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik erforderlichen Qualität. Stellt sich ein Qualitätsmangel heraus, muß der Kontrolleiter — mit dem Herstellungsleiter zusammen — gegebenenfalls die Arzneimittelcharge zurückhalten[29]).

Qualitätsmängel bestehen in der Nichterfüllung gesetzlicher Normen (z. B. § 8 I Nr. 1 AMG) und der Regeln des Arzneibuches (§ 55 III AMG), in unzureichenden Herstellungs- und Kontrollverfahren und in einer unzureichenden Beschaffenheit (vgl. § 4 XV AMG). Dies bedeutet für Blutprodukte, daß durch AIDS-Viren verunreinigtes Blut oder Plasma nicht die erforderliche Qualität hat[30]). Insofern besteht ein gesetzliches Herstellungs- und Verkehrsverbot gemäß § 8 I Nr. 1 AMG.

Der Kontrolleiter ist für die präventive Vermeidung solcher Qualitätsmängel verantwortlich und hat gegebenenfalls die mangelhafte Charge zusammen mit dem Herstellungsleiter „anzuhalten". Verboten ist nicht nur das Inverkehrbringen sondern auch das Herstellen.

---

[25]) Kloesel/Cyran, AMG § 19 Anm. 4.

[26]) Hohm, Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle, 1990, S. 277; siehe dazu ausführlich unten B I 3.

[27]) Seit dem 1. 1. 1988.

[28]) Vgl. insgesamt Hohm, Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle, S. 275 ff.; ders., Der Stufenplanbeauftragte nach dem neuen AMG — eine vorläufige Standortbestimmung, MedR 1988, 15 ff.

[29]) Sander, AMG § 19 Erl. 5.

[30]) Daraus zieht die Richtlinie für die Überwachung des Verkehrs mit Blutzubereitungen der AGLMBG vom 26./27. 10. 1988 in Ziff. 6 Abs. 3 und Ziff. 7 Abs. 2 die Konsequenz.

c) Vertriebsleiter

„Der Vertriebsleiter ist, soweit nicht nach den Absätzen 1 und 2 die Verantwortung beim Herstellungsleiter oder beim Kontrolleiter liegt, dafür verantwortlich, daß die Arzneimittel entsprechend den Vorschriften über den Verkehr mit Arzneimitteln in den Verkehr gebracht und die Vorschriften über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens beachtet werden." (§ 19 III AMG)

Die Verantwortlichkeit des Vertriebsleiters umfaßt alle Aufgaben, für die der Herstellungs- und der Kontrolleiter nicht zuständig sind. Das sind insbesondere die Überwachung und Einhaltung der Regelungen über den Vertrieb der Arzneimittel (§§ 43ff. AMG) und der werberechtlichen Regelungen des Gesetzes über die Werbung auf dem Gebiete des Heilwesens.

Der Vertriebsleiter ist deshalb zuständig für alle Vertriebsmaßnahmen. Dazu gehören auch Rückrufe bereits in den Verkehr gebrachter Arzneimittel und der private Vollzug von administrativen Rückrufanordnungen gemäß § 69 I S. 2 AMG[31]). Daß für den Vertriebsleiter eine besondere Sachkenntnis nicht verlangt wird, liegt an dem eingegrenzten Zuständigkeitsbereich und daran, daß er sich der Kompetenz des Herstellungs- und Kontrolleiters bedienen kann.

Der Vertriebsleiter ist im Falle eines entgegen einem Verkehrsverbot in Verkehr gebrachten Arzneimittels verpflichtet, dieses zurückzuholen und gegebenenfalls die Öffentlichkeit vor drohenden Gefahren oder Gefahrverdacht zu warnen. Der Herstellungsleiter und der Kontrolleiter haben dagegen präventiv zu verhindern, daß solche Arzneimittel überhaupt auf den Markt kommen. Die verschiedenen Unternehmensleiter sind also für die verschiedenen Stufen des Prozesses der Herstellung und des Vertriebs des Arzneimittels verantwortlich.

Die Vertriebsleiter waren spätestens im Herbst 1983 für Rückrufaktionen solcher Blutarzneimittel verantwortlich, die den Bedingungen nicht entsprachen, die im Anordnungswege durch das BGA zum damaligen Zeitpunkt den Unternehmen auferlegt werden mußten. Im einzelnen wird auf Teil C II dieses Gutachtens verwiesen.

3. Verhaltenspflichten (insbesondere Anzeige unerwünschter Wirkungen gemäß § 29 I AMG)

a) Anzeigepflicht

Die Anzeigepflicht des § 29 I AMG bei Änderungen in den Angaben und Unterlagen nach §§ 22 bis 24 AMG trifft den Antragsteller der Zulassung. Antragsteller ist gemäß § 21 III S. 1 AMG der pharmazeutische Unternehmer. Wer pharmazeutischer Unternehmer ist, richtet sich nach § 4 XVIII AMG. Die Zulassungspflicht bezieht sich nur auf Fertigarzneimittel gemäß § 21 I S. 1 AMG. Hinsichtlich dieser beiden Voraussetzungen wird auf die Ausführungen in Teil B I und III dieses Gutachtens verwiesen.

Der Zweck dieser Meldepflicht besteht darin, der Bundesoberbehörde die Informationen zu verschaffen, die sie in den Stand setzt, ihren gesetzlichen Nachmarktkontrollpflichten nachzukommen[32]).

Bis zur 2. AMG-Novelle vom 16. 8. 1986[33]) bestand lediglich die „reichlich unklare"[34]) Vorschrift des § 29 I S. 1 AMG:

„Der Antragsteller hat der zuständigen Behörde unter Beifügung entsprechender Unterlagen unverzüglich Anzeige zu erstatten, wenn sich Änderungen in den Angaben und Unterlagen nach den §§ 22 bis 24 ergeben."

Aus dem Bereich der möglichen Änderungen interessieren hier nur solche zu § 22 I Nr. 6 (Anwendungsgebiete) und Nr. 8 (Nebenwirkungen) AMG.

Ersteres ist von Bedeutung hinsichtlich einer möglicherweise gebotenen Beschränkung der Anwendungsgebiete von Faktor VIII-Präparaten nach dem Herbst 1983 hinsichtlich leichter bzw. mittelschwerer Fälle der Hämophilie, wenn aufgrund der Erkenntnisse zur Infektionsgefahr mit HIV diese Arzneimittel in diesen Anwendungsbereichen nicht mehr als präventive Therapie in hoher Dosierung eingesetzt werden durften. Im einzelnen wird auf Teil C II verwiesen.

Letzteres ist von Bedeutung hinsichtlich der Infizierung mit AIDS als möglicher Nebenwirkung insbesondere bei der Anwendung von Faktor VIII-Präparaten. Nebenwirkungen sind gemäß § 4 XIII AMG

„die beim Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden unerwünschten Begleiterscheinungen".

Die unerwünschten Begleiterscheinungen können schädlich oder unschädlich sein. Von Bedeutung in diesem Zusammenhang sind nur die schädlichen Wirkungen, die in der Infektionsgefahr bestanden.

In der einschlägigen Auslegung der Vorschrift zum damaligen Zeitpunkt bedeutete dies, daß der pharmazeutische Unternehmer (nur) solche unerwünschten schädlichen Wirkungen des Arzneimittels anzeigen mußte, die zum Zeitpunkt der Zulassung entweder völlig unbekannt waren oder deren Häufigkeit sich erheblich geändert hatte[35]). Umstritten war es, ob eine Einzelfallmeldepflicht bestand und ob sich diese auch auf schon bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen erstreckte[36]).

---

[31]) Kloesel/Cyran, AMG § 19 Anm. 7, 7a.

[32]) Vgl. Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 69; Kloesel/Cyran, AMG § 29 Anm. 1.

[33]) BGBl. I S. 1296.

[34]) So Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 68.

[35]) Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 68 mit weiteren Nachweisen; Begründung der Bundesregierung zum Entwurf eines zweiten Gesetzes zur Änderung des AMG, BTDrs. 10/5112, S. 18.

[36]) Begründung der Bundesregierung zum Entwurf eines zweiten Gesetzes zur Änderung des AMG, BT-Drs. 10/5112, S. 18; vgl. auch Sander, AMG § 29 Erl. 3: keine „Ereignismeldungen" bei bekannten Nebenwirkungen.

Bei der HIV-Infektionsgefahr handelte es sich um im Verhältnis zur Zulassung völlig unbekannte Arzneimittelrisiken, deren Häufigkeit des Auftretens sich auch im Verlauf der zeitlichen Entwicklung seit Ende 1983 erheblich veränderte. Auf den damaligen Streit um den Umfang der Anzeigepflicht nach § 29 I AMG braucht wegen dessen Unerheblichkeit im hiesigen Zusammenhang nicht eingegangen zu werden. Weil solche Nebenwirkungen in den Zulassungsunterlagen gemäß § 22 I AMG nicht enthalten waren, bestand sowohl eine individuelle, einzelfallbezogene wie auch eine generelle, verdachtsbezogene Anzeigepflicht für die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer von Faktor VIII-Präparaten.

Seit der zweiten AMG-Novelle von 1986[37]) erfolgte hinsichtlich der Anzeigepflicht des pharmazeutischen Unternehmers folgende Klarstellung:

> „Er hat ferner der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich jeden ihm bekanntgewordenen Verdachtsfall einer Nebenwirkung oder einer Wechselwirkung mit anderen Mitteln anzuzeigen, die die Gesundheit schädigen kann. ..."

Diese Klarstellung erforderte nunmehr die Anzeige eines jeden einzelnen Verdachtsfalls einer schädlichen Nebenwirkung ohne Einschränkung etwa auf „neue" Arzneimittel (§ 49 AMG) oder auf schwerwiegende schädliche Wirkungen. Ein Verdachtsfall ist dann anzunehmen, „wenn ernstzunehmende Hinweise einen Zusammenhang zwischen der Arzneimittelanwendung und der beobachteten unerwünschten Wirkung vermuten lassen"[38]). Es sei darauf hingewiesen, daß die arzneimittelgesetzliche Terminologie zwischen „Verdacht" und „begründetem Verdacht" unterscheidet. Während § 5 II AMG[39]) den „begründeten Verdacht" verlangt, begnügt sich § 29 I S. 2 AMG mit dem (einfachen) „Verdacht". Ebenso differenziert der Stufenplan[40]) nach Gefahrenstufen, wobei Gefahrenstufe I als „Möglichkeit von Arzneimittelrisiken" (= Verdacht; Ziff. 6. 1), Gefahrenstufe II als „begründeter Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko" (Ziff. 6. 2) definiert ist. Durch die Verwendung des Wortes „Verdachtsfall" in § 29 I S. 2 AMG wurden also die Anforderungen an die Anzeigepflicht des pharmazeutischen Unternehmers erheblich erweitert. Schon die Möglichkeit des Zusammenhangs von Arzneimittelanwendung und gesundheitsschädlichen Wirkungen sollte die Anzeigepflicht begründen, so daß dem pharmazeutischen Unternehmer auch keine bewertende Entscheidung, kein Entscheidungsspielraum mehr über die „Begründetheit" eines Verdachts eingeräumt wird, die möglicherweise die gesetzgeberische Anordnung, „jeden" Fall anzuzeigen, relativiert hätte. Die Meldungen müssen unverzüglich, d. h. ohne schuldhaftes Zögern erfolgen[41]).

Nach dem Inkrafttreten des § 29 I S. 2 AMG am 1. Februar 1987[42]) bestand also in jedem Falle eine Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers zur Meldung jedes einzelnen Verdachtsfalles einer Infektion von Patienten mit AIDS, die Blutprodukte erhielten.

Durch die Vierte AMG-Novelle vom 11. April 1990[43]) wurde § 29 I S. 2 AMG einerseits erweitert (§ 29 I S. 3 AMG), andererseits eingeschränkt (§ 29 I S. 4, 5 AMG). Die Erweiterung ergänzt die Anzeigepflicht um eine umfassende („alle zur Beurteilung des Verdachtsfalles vorliegenden Unterlagen") Unterlagenvorlagepflicht. Die Einschränkung macht die Meldung solcher Verdachtsfälle entbehrlich,

> „die außerhalb des Geltungsbereiches dieses Gesetzes beobachtet wurden, sofern das Arzneimittel bereits mit den entsprechenden Angaben versehen ist." (§ 29 I S. 4 AMG)

Bei nicht der automatischen Verschreibungspflicht nach § 49 AMG unterliegenden Arzneimitteln

> „sind nach der Zulassung nur die Verdachtsfälle schwerwiegender, im Krankheitsverlauf unerwarteter und in den Angaben zu dem Arzneimittel nicht enthaltener Nebenwirkungen ... anzuzeigen." (§ 29 I S. 5 AMG)

HIV-Infektionen durch Blut(fertig)arzneimittel sind zweifellos schwerwiegende schädliche Nebenwirkungen, die auch nach der Änderung durch § 29 I S. 4, 5 AMG anzeigepflichtig waren und sind. Die Unterlassung solcher Meldungen — auch wenn sie nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig erfolgten — war und ist ein Verstoß gegen die Bußgeldvorschrift des § 97 II Nr. 7 AMG. Ein Verstoß gegen die Strafvorschriften der §§ 95, 96 AMG liegt nicht vor, weil die Verletzung der Meldepflichten nach § 29 I AMG nicht strafbewehrt ist. Strafbewehrt ist dagegen die Verletzung des gesetzlichen Verbotstatbestandes des § 8 I Nr. 1 AMG (Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die in ihrer Quali-

---

[37]) Zweites Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 16. 8. 1986, BGBl. I, S. 1296.

[38]) Begründung der Bundesregierung zum Entwurf eines zweiten Gesetzes zur Änderung des AMG, BTDrs. 10/5112, S. 18. Diese Definition des Verdachts geht auf die Clofibrat-Entscheidung des VG Berlin, PharmaR 1979, 1 ff. zurück und beschreibt dort den **begründeten** Verdacht; vgl. auch Bericht der Bundesregierung über die Erfahrungen mit dem AMG, BT-Drs 9/1355, S. 15.

[39]) Und § 25 II Nr. 5 AMG!

[40]) Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung; Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 20. Juni 1980, BAnz. Nr. 114 vom 26 Juni 1980, S. 13 f., Neufassung vom 10. Mai 1990, BAnz. Nr. 91 vom 16. Mai 1990 (insofern ohne Änderung).

[41]) Vgl. Kloesel/Cyran, AMG § 29 Anm. 2; das bedeutet nicht sofort, sondern es ist eine angemessene Überlegungsfrist einzuräumen. Die Pharmakovigilanz-Regeln der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, ABl. Nr. L 214/1 vom 24. 8. 1993, enthalten eine heute geltende authentische Interpretation dieses Begriffs insofern, als bei schwerwiegenden Nebenwirkungen, die innerhalb der Mitgliedstaaten aufgetreten sind, die Anzeige spätestens 15 Tage nach Erhalt der Information mitgeteilt werden muß (Art. 22 I VO).

[42]) Art. 6 des Zweiten Änderungsgesetzes.

[43]) BGBl. I, S. 717.

tät nicht unerheblich von den anerkannten pharmazeutischen Regeln abweichen) gemäß § 95 Nr. 2 AMG.

b) Sonstige öffentlichrechtliche Pflichten: Rückruf

Im Rahmen des Kennzeichnungsrechts der §§ 10ff. AMG treffen die Unternehmen „Warnungspflichten", insofern als über Arzneimittelrisiken (Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gegenanzeigen) in der Gebrauchs- und Fachinformation informiert werden muß, wobei die Regelungen über die Fachinformation erst durch die 2. AMG-Novelle eingefügt wurden. Warnungen sind außerdem den Abnehmern zur Kenntnis zu bringen, wenn entsprechende Warnhinweise durch die Bundesoberbehörde angeordnet (§ 28 II AMG) oder durch Rechtsverordnung vorgeschrieben wurden (vgl. §§ 10 II, 11 II, 11a I Nr. 8 AMG). Diese Informationen müssen auf dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gehalten werden, sind also anzupassen, was für die Fachinformation in § 11a II AMG ausdrücklich festgelegt ist, sich im übrigen aber aus § 29 I S. 1 AMG ergibt, soweit Änderungen betroffen sind.

Das AMG kennt keine ausdrücklich gesetzlich festgelegte, öffentlichrechtliche Verpflichtung[44]) des pharmazeutischen Unternehmers zum Rückruf von mit Qualitätsmängeln behafteten oder bedenklichen Arzneimitteln. Dies überrascht deshalb, weil das AMG von einer primären Sicherheitsverantwortung des pharmazeutischen Unternehmens ausgeht und diese um administrative Kontrollen ergänzt. Diese scheinbare Lücke wird durch die gesetzlichen Herstellungs- und Verkehrsverbote geschlossen, die die behördlich angeordneten Verkehrsverbote (§§ 30, 31, 69 AMG: Rücknahme, Widerruf, Ruhen, Verbot des Inverkehrbringens, Rückruf, Sicherstellung, Rückgabe) ergänzen. Die im vorliegenden Zusammenhang relevanten gesetzlichen (Verkehrs)Verbote enthalten § 5 I AMG und § 8 I AMG:

> „Es ist verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen." (§ 5 I AMG)
>
> „Es ist verboten, Arzneimittel in den Verkehr zu bringen oder herzustellen, die
>
> 1. durch Abweichung von den anerkannten pharmazeutischen Regeln in ihrer Qualität nicht unerheblich gemindert sind ..." (§ 8 I Nr. 1 AMG)

Arzneimittel mit erheblichen Qualitätsmängeln und bedenkliche Arzneimittel sind also kraft Gesetzes nicht verkehrsfähig (§§ 5 I, 8 I Nr. 1 AMG) bzw. dürfen gar nicht hergestellt (§ 8 I Nr. 1 AMG) werden. Diese gesetzlichen Verkehrsverbote richten sich an pharmazeutische Unternehmen bzw. Hersteller von Arzneimitteln und enthalten insofern die öffentlichrechtliche Verpflichtung zum gebotsmäßigen Verhalten (präventive Risikovorsorge). Dem korrespondiert die Pflicht der Unternehmen, schon in den Verkehr gebrachte qualitätsmangelhafte oder bedenkliche Arzneimittel zurückzurufen, also die drohenden Gefahren für die öffentliche und private Gesundheit zu beseitigen, indem die fraglichen Arzneimittel aus dem Verkehr gezogen werden (nachsorgende Gefahrenabwehr)[45]).

Die erlaubnisrechtliche Bedeutung dieser gesetzlichen Verkehrsverbote besteht darin, daß sie trotz einer bestehenden Zulassung oder Herstellungserlaubnis wirken[46]). Sie besteht weiter darin, daß sie sich gegen alle richtet, die in den Verkehr bringen, also z. B. auch gegen den Handel[47]) (§ 5 I AMG).

Die gesetzlichen (Verkehrs)Verbote verpflichten jeden Hersteller bzw. pharmazeutischen Unternehmer. Arzneimittel, die erhebliche Qualitätsmängel aufweisen, dürfen nicht hergestellt und nicht in den Verkehr gebracht werden, Arzneimittel, die bedenklich sind, dürfen nicht in den Verkehr gebracht werden, wenn sie in den Verkehr gebracht wurden, sind sie durch den Hersteller bzw. pharmazeutischen Unternehmer zurückzurufen.

Hersteller bzw. pharmazeutische Unternehmer sind aufgrund der gesetzlichen (Verkehrs)Verbote öffentlichrechtlich verpflichtet, permanent zu kontrollieren, ob die hergestellten Produkte (noch) verkehrsfähig sind. Es obliegt dem pharmazeutischen Unternehmer insofern eine öffentlichrechtliche permanente Produkt- und Marktüberwachungspflicht, die den entsprechenden haftungsrechtlichen Pflichten korrespondiert[48]). Die gesetzlichen (Verkehrs) Verbote und insbesondere das des § 5 I AMG bringen damit die Eigenverantwortung des pharmazeutischen Unternehmers für die Arzneimittelsicherheit zum Ausdruck[49]).

Durch die Verbote der §§ 5 I, 8 I Nr. 1 AMG hat der Gesetzgeber in Verbindung mit den behördlichen Verpflichtungen im Rahmen des Zulassungs- und Nachmarktkontrollrechts (Marktüberwachung durch die Länder §§ 64ff., bes. 69 I AMG; zulassungsbezogene Arzneimittelüberwachung durch die Bundesoberbehörde §§ 28ff., bes. 30 I AMG) parallel laufende, doppelte Kontrollpflichten für die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit geschaffen. Die Verbote begründen insofern arzneimittelsicherheitsrechtliche Pflichten der Privaten, die der Erlaubnisvorbehalt ergänzt durch die präventiven und nachsorgenden Pflichten der Verwaltung. Da diese sich ebenfalls auf § 5 I, II AMG beziehen und sich weitgehend[50]) decken, können sie im Rahmen dieses Gutachtens einheitlich unter C II bei den Verpflichtun-

[44]) Die Verpflichtungen zur Kennzeichnung, Gebrauchsinformation und Fachinformation sind selbstverständlich öffentlichrechtliche, interessieren aber in diesem Zusammenhang nicht.

[45]) Ebenso Hielscher, Phytopharmaka, PharmaR 1984, 1, 4; Räpple, Das Verbot, S. 126.

[46]) Kloesel/Cyran, AMG § 5 Anm. 2; Räpple, Das Verbot, S. 22.

[47]) Kloesel/Cyran, AMG § 5 Anm. 3.

[48]) Dazu unten D I.

[49]) Amtl. Begründung zu § 5 AMG, BT-Drs. 7/3060, S. 45; Räpple, Das Verbot, S. 23

[50]) Ein Unterschied besteht in den Anforderungen an die Begründetheit des Verdachts in § 5 II AMG und § 25 II Nr. 5, § 69 I Nr. 4 AMG. Dort wird ein wissenschaftlich begründeter Verdacht gefordert, hier nicht; dazu genauer C II, 1, b, bb, ddd.

gen der Verwaltung behandelt werden. Jede dort festgestellte administrative Verpflichtung zum risikovermeidenden Verhalten ist gleichzeitig eine sicherheitsrechtliche Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmens.

Die Verletzung dieser Verbote durch ihre Adressaten ist gemäß § 95 I Nr. 1 (§ 5 I) AMG und § 96 Nr. 2 (§ 8 I Nr. 1) AMG strafbewehrt[51]). Dies ist ein früher, gesetzlich geregelter Fall der strafrechtlichen Produzentenhaftung[52]).

II. Pflichten der zuständigen Behörden zur Risikoabwehr nach der Zulassung

Das Arzneimittelsicherheitsrecht verpflichtet die zuständigen Behörden zur Gefahrenabwehr und zur Risikoprävention. Es sind nicht nur bestehende Gefahren abzuwehren, sondern es sind im Falle eines Gefahrverdachts risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen. Während der Gefahrverdacht im Polizeirecht in der Regel nur zu weiterer Gefahrerforschung ermächtigt, sind die zuständigen Behörden im Arzneimittelrecht schon im Verdachtsfalle zu Abwehrmaßnahmen befugt und gegebenenfalls verpflichtet. Arzneimittelrecht ist insofern sowohl Gefahrenabwehr als auch Gefahrenvorsorge und Risikoabwehr. Diese Aufgaben bestehen zunächst im Rahmen des Zulassungsrechts; sie bestehen aber ebenso — und dies ist eine wichtige zusätzliche Kontrollaufgabe des AMG und seiner Sicherheitsverwaltung — im Rahmen der Überwachung des Verkehrs bereits zugelassener (auch fiktiv zugelassener) Arzneimittel. Nur um diese behördliche Nachmarktkontrolle geht es in den folgenden Ausführungen.

Zentrum der sicherheitsrechtlichen Regelungen des AMG ist der Begriff der Unbedenklichkeit.

- Bedenkliche Arzneimittel dürfen wegen Verstoßes gegen das gesetzliche Verkehrsverbot des § 5 I AMG nicht in den Verkehr gebracht werden;
- bedenkliche Arzneimittel dürfen nicht zugelassen werden, § 25 II Nr. 5 AMG;
- die Zulassung von Arzneimitteln, deren Bedenklichkeit später entdeckt wird, ist grundsätzlich zurückzunehmen, zu widerrufen oder ihr Ruhen[53]) ist anzuordnen, § 30 I AMG;
- die Zulassung von solchen bedenklichen Arzneimitteln kann bzw. muß unter bestimmten Voraussetzungen geändert bzw. eingeschränkt werden (Indikationsbeschränkung)[54]);
- es können bzw. müssen nachträglich Auflagen angeordnet werden, §§ 28 I, 30 I, 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I VwVfG;
- im Verkehr befindliche bedenkliche Arzneimittel sind unter bestimmten Umständen durch die zuständigen Länderbehörden zurückzurufen oder/und sicherzustellen, § 69 I AMG; auch eine Rückgabe kann bzw. muß angeordnet werden, § 30 IV S. 3; solche Anordnungen können bzw. müssen sich gegebenenfalls auf die bedenkliche Charge beschränken;
- öffentliche Warnungen vor bedenklichen, (noch) in Verkehr befindlichen Arzneimitteln können bzw. müssen durch die zuständigen Behörden ausgesprochen werden, aufgrund von Annexkompetenzen zu § 30 I und § 69 I AMG[55]).

Im folgenden werden ausführlich die Verpflichtungen des BGA zur Durchführung gefahrabwehrender und risikovorsorgender Maßnahmen insbesondere in der Zeit von 1983 bis 1985 untersucht (1.). Es geht also nur um Maßnahmen, die sicherheitsrechtlich erforderlich waren, nicht um Maßnahmen, die hätten ergriffen werden können, deren Ergreifung aber im Entschließungsermessen der Behörde gestanden hätte. Von solchen Situationen zu unterscheiden sind die Fälle, in denen zwar kein Entschließungs- wohl aber ein Auswahlermessen bestand[56]). Das sind Konstellationen, in denen das BGA handeln mußte, aber ein Auswahlermessen unter verschiedenen in Betracht kommenden Maßnahmen hatte, also z. B. zwischen Auflagenanordnung, Beschränkung der Zulassung, Widerruf der Zulassung oder Anordnung des Ruhens der Zulassung auswählen konnte (Auswahlermessen). Von solchen Fällen des Auswahlermessens wird anschließend gehandelt. Nur knapp werden dagegen die Verpflichtungen der Länderbehörden zur Ergreifung von Maßnahmen der Gefahrenabwehr und der Risikovorsorge untersucht[57]) (2.).

1. Maßnahmen des BGA zur Risikoabwehr

Der folgende Abschnitt beschreibt zunächst die möglichen Instrumente der Risikoabwehr nach dem AMG

[51]) Dazu Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, 1988.

[52]) Vgl. L. Schulz, Strafrechtliche Produkthaftung bei Holzschutzmitteln, ZUR 1994, 26ff. m. w. N.; Urteil des LG Frankfurt in dieser Sache ZUR 1994, 33ff.; grundlegend BGHSt 37, 106 = NJW 1990, 2560 — Lederspray; Schmidt-Salzer, Strafrechtliche Produktverantwortung, NJW 1990, 2966ff.

[53]) Diese Anordnungsmöglichkeit ist durch die 2. AMG-Novelle 1986 gesetzlich geregelt worden.

[54]) Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 75ff.

[55]) Siehe dazu Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 200ff.; Philipp, Staatliche Verbraucherinformationen, S. 59ff., 70ff., 81ff.

[56]) Zur Unterscheidung vergleiche Maurer, Verwaltungsrecht, 9. Aufl., Rn. 7.

[57]) Es sei auf die ausführliche Darstellung der Probleme der Länderüberwachung im Arzneimittelmarkt von Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit und Länderüberwachung, S. 101ff., 140ff. verwiesen.

(a) und prüft anschließend die Frage, ob und gegebenenfalls welche dieser Instrumente im fraglichen Zeitraum eingesetzt werden mußten, um das Risiko der HIV-Infizierung von Bluterkranken und anderer Patienten, die Blutprodukte erhielten, auszuschließen oder jedenfalls zu vermindern (b).

a) Die Instrumente des BGA zur Risikoabwehr

Im Falle eines bedenklichen Arzneimittels stehen dem BGA nach der gegenwärtigen Rechtslage folgende Instrumente der Risikoabwehr zur Verfügung:

- Rücknahme oder Widerruf der Zulassung gemäß § 30 I S. 1 i. V. m. § 25 II Nr. 5 AMG;
- Anordnung des Ruhens der Zulassung gemäß § 30 I S. 2 i. V. m. § 25 II Nr. 5 AMG;
- Änderung der Zulassung durch Indikationsbeschränkung gemäß § 30 I AMG analog;
- Anordnung nachträglicher Auflagen gemäß § 28 I, 30 I, § 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I VwVfG;
- Maßnahmen öffentlicher Warnung vor Risiken aufgrund der genannten Eingriffsbefugnisse (Annexkompetenz).

Bis zur zweiten AMG-Novelle 1986 enthielt § 30 I AMG keine ausdrückliche Regelung des Ruhens der Zulassung (befristete Zulassungsaufhebung) im Falle der Bedenklichkeit eines Arzneimittels. Die Anordnung des Ruhens der Zulassung war nur im Rahmen von § 30 II AMG nach dessen Satz 2 in Konkurrenz mit Rücknahme oder Widerruf vorgesehen. Daß das Ruhen der Zulassung als Alternative nur bei „kann"-Maßnahmen (Entschließungsermessen) gesetzlich erwähnt war, läßt vermuten, daß der AMG-Gesetzgeber im Falle des § 30 I AMG, also wenn gehandelt werden muß, aber ein Auswahlermessen besteht, das befristete Ruhen der Zulassung im Falle der Bedenklichkeit nicht für angemessen hielt. Ausdrückliche Äußerungen des Gesetzgebers zu dieser Frage fehlen in den Begründungen des AMG. Es hat allerdings trotz des Fehlens einer entsprechenden gesetzlichen Regelung vor 1986 eine Praxis des BGA gegeben, das Ruhen der Zulassung als befristete Zulassungsaufhebung anzuordnen[58]). Eine solche Ruhensanordnung ist im Verhältnis zu einem gesetzlich vorgesehenen (endgültigen) Widerruf der Zulassung weniger eingreifend und kann auch geboten sein, insbesondere dann, wenn eine Bedenklichkeit (vorläufig) bejaht wird, aber auf der Grundlage weiterer Überprüfung durchaus die Möglichkeit bestehen kann, daß der begründete Verdacht ausgeräumt werden kann[59]). Wenn nämlich die Möglichkeit besteht, während der Zeit des Ruhens der Zulassung den begründeten Verdacht der unvertretbaren schädlichen Wirkungen auszuräumen, muß die weniger eingreifende, geeignete und erforderliche Maßnahme (Ruhen) der stärker eingreifenden vorgezogen werden. Deshalb hat im übrigen der Gesetzgeber durch die zweite AMG-Novelle auch in diesen Fällen des § 30 I AMG das Ruhen der Zulassung als mögliche Anordnung ausdrücklich eingeführt[60]).

Auch eine Änderung der Zulassung durch Indikationsbeschränkung (= Teilaufhebung der Zulassung) ist im Gesetz nicht ausdrücklich vorgesehen, spielte und spielt aber in der Praxis des BGA eine wichtige Rolle[61]). Sie ist insbesondere dann von praktischer Bedeutung, wenn sich die Nutzen/Risiko-Abwägung hinsichtlich der einen angegebenen Indikation als positiv, hinsichtlich einer anderen als negativ herausstellt. In diesem Falle ist die Zulassungsänderung sicherheitsrechtlich zulässig, weil sie gegenüber einer generellen Aufhebung verfassungsrechtlich geboten ist[62]). In Rechtsprechung und Literatur ist anerkannt, daß eine zwingend im Gesetz angeordnete Maßnahme nicht ergriffen werden darf, wenn sie einen verfassungsrechtlich unverhältnismäßigen Eingriff in Grundrechtspositionen darstellt[63]). Ein Widerruf würde in einem solchen Falle als unverhältnismäßige Maßnahme in die in Art. 12 I GG geschützte Berufsfreiheit („Therapiefreiheit") der Ärzte und in das Recht des Patienten aus Art. 2 I GG auf gesundheitliche Selbstbestimmung und aus Art. 2 II GG auf Schutz des Lebens und der Gesundheit eingreifen. Eine verhältnismäßige Maßnahme begrenzt diese Grundrechte[64]). Die Indikationsbeschränkung verstößt deshalb auch nicht gegen die Prinzipien des Vorrangs und Vorbehalt des Gesetzes[65]). Aus diesen Gründen ist vor einem Widerruf resp. der Ruhensanordnung, für die die verfassungsrechtlichen Überlegungen ebenfalls gelten, immer die Möglichkeit einer Zulassungsbeschränkung zu prüfen.

Auch eine allgemeine Befugnis der Bundesoberbehörde zur Anordnung von Auflagen ist in § 28 AMG nicht vorgesehen. Die Auflagenbefugnis ist jedoch gegenüber dem AMG 1961 sachlich ausgeweitet[66]). Außerdem spricht § 28 I S. 2 AMG ausdrücklich davon, daß Auflagen auch nachträglich (nach der Zulassung) angeordnet werden können. Das bedeutet, daß Auflagen auch im Rahmen der Nachmarktkontrolle verfügt werden dürfen. § 28 II AMG enthält jedoch eine einschränkende Präzisierung der Auflagenbefugnis des § 28 I S. 1 AMG insofern, als Auflagen nur in den dort aufgezählten Fällen zulässig sind (insbesondere Warnhinweise, Lagerhinweise)[67]). Es ist jedoch allgemeine Meinung, daß Auflagen auch dann angeordnet werden dürfen, wenn sie nur dazu dienen, eine ansonsten erforderlich werdende Rück-

[58]) So Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 75f.; das wird belegt durch den BGA-Tätigkeitsbericht 1985, S. 25.

[59]) Vgl. Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 75f., der diese Möglichkeit nicht ausdrücklich für die alte Gesetzeslage bejaht, aber in der Tendenz für zulässig hält.

[60]) Vgl. die amtliche Begründung des 2. Änderungsgesetzes zu § 30 I S. 3 AMG, abgedruckt bei Kloesel/Cyran, AMG § 30.

[61]) Auch dazu Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 77f.

[62]) Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 77f.

[63]) Vgl. BVerfGE 49, 160, 168; Jarass, Wirtschaftsverwaltungsrecht, 2. Aufl. 1984, S. 207ff.

[64]) Dazu ausführlich in diesem Kapitel unten C, II, 1, b, ii).

[65]) Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 78.

[66]) Amtliche Begründung abgedruckt bei Kloesel/Cyran, AMG § 28.

[67]) Kloesel/Cyran, AMG § 28 Anm. 8.

nahme oder einen Widerruf durch das mildere Mittel der Auflage zu ersetzen (§ 36 I VwVerfG)[68]).

Im Hinblick auf die Voraussetzungen und Rechtsfolgen der einzelnen Maßnahmen kamen zur Risikoabwehr der HIV-Infizierungsmöglichkeit durch Blutprodukte im Herbst 1983 nur ein Widerruf von Zulassungen, Zulassungseinschränkungen, Auflagenanordnungen und öffentliche Warnungen oder Empfehlungen in Betracht. Wären die in Rede stehenden Faktor VIII-Produkte bedenklich, so hätte das BGA eine Pflicht zur Anordnung risikomindernder bzw. -ausschließender Maßnahmen, wobei die Auswahl zwischen den verschiedenen möglichen und geeigneten Maßnahmen nach dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz zu treffen wäre. Von vornherein auszuschließen wären öffentliche Warnungen statt einer risikoabwehrenden Anordnung, weil eine Kompetenz des BGA zur öffentlichen Warnung nur als Annex zur Sachkompetenz und nicht als eigenständige zusätzliche Kompetenz besteht. Selbst wenn eine solche bestünde, könnte unter dem Aspekt der Erforderlichkeit eine öffentliche Warnung keine der anderen — verhältnismäßig konkurrierenden — Anordnungen ersetzen. Dies liegt nicht nur an der Komplexität des Sachverhalts, der nicht nur das Verhalten von pharmazeutischen Unternehmern, sondern auch zentral das von behandelnden Ärzten und Patienten betrifft, denen möglicherweise eine bestimmte Behandlung aus Gründen der Arzneimittelsicherheit verweigert werden mußte. Die öffentliche Warnung allein wäre nicht geeignet gewesen, mit ausreichender Sicherheit und in knapper Zeit die erforderlichen Verhaltensänderungen herbeizuführen. Sie wäre möglicherweise ein geeignetes Mittel neben anderen gewesen und insofern von identischen Voraussetzungen abhängig. Die weiteren Ausführungen konzentrieren sich daher auf die genannten Anordnungsmöglichkeiten und lassen die Maßnahme der öffentlichen Warnung als eigenständige außer Acht.

In der Sondersitzung nach dem Stufenplan vom 14. November 1983 Faktor VIII-Präparate betreffend wurden Maßnahmen zur Diskussion gestellt, die mit dem vorgestellten rechtlichen Instrumentarium durchsetzbar waren. Es handelte sich um Einschränkungen der Spenderauswahl (Auflage), um die Einführung des Anti-HBc-Tests (Core-Test) bei Spendern (Auflage), Anforderungen an das Herstellungsverfahren und die Qualität der Blutpräparate (Auflage, evtl. Ruhen oder Widerruf) und Indikationseinschränkungen bei milder Hämophilie (Zulassungsbeschränkungen). Außerdem standen Überwachungsmaßnahmen zur Diskussion, die in die Kompetenz der Länder gefallen wären (§ 69 I AMG).

[68]) OVG Berlin, Beschluß v. 24. Juli 1990, Az. OVG 5 S 39/90; OVG Berlin, Beschluß v. 11. Oktober 1993, Az. OVG 5 S 43. 93 — HCV; VG Berlin, Beschluß vom 16. Juni 1993, Az. 14 A 208. 93 — HCV (unveröffentlicht); Kloesel/Cyran, AMG § 28 Anm. 8.

b) Verpflichtung des BGA zur Risikoabwehr

Die Entscheidung über risikoabwehrende Anordnungen verlangt die Kooperation zwischen verschiedenen Disziplinen, weil besonders die Nutzen/Risiko-Abwägung ein komplexer Kommunikations- und Entscheidungsprozeß ist, der auf den Sachverstand verschiedener Professionen und Disziplinen zurückgreifen muß. Die Feststellung der Bedenklichkeit eines Arzneimittels basiert auf dem Zusammenwirken von klinischer Pharmakologie, Virologie/Bakteriologie, Immunologie, sonstiger Medizin und Rechtswissenschaft bzw. Rechtspraxis.

Ein rechtliches Gutachten kann deshalb die Frage der Nutzen/Risiko-Abwägung eines Arzneimittels nur nach sachverständiger Beratung durch die anderen Disziplinen angehen und muß sich hinsichtlich der medizinischen Sachverhalte auf durch Beratung gefilterte Beurteilungen stützen. Diese Beurteilungen stehen nicht in der Kompetenz des juristischen Gutachters und werden deshalb von ihm „angenommen". Die im folgenden dargestellten Sachverhaltsannahmen sind mit dem Vorsitzenden des 3. Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages „HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte", Herrn Abgeordneten Scheu, und dem medizinisch beratenden Sekretariat dieses Ausschusses abgeklärt worden zu einem Zeitpunkt, zu dem der Untersuchungsausschuß selbst noch keine abschließende Beurteilung der tatsächlichen Vorgänge vorgenommen hatte. Es handelt sich insofern um vorläufige Annahmen, die einer späteren Überprüfung anhand der gefundenen Beweisergebnisse bedürfen. Solche Annahmen sind aber unumgänglich, um überhaupt zu Aussagen über die Erforderlichkeit von Risikoabwehrmaßnahmen durch die Behörden zu gelangen. Die einfache Annahme der Möglichkeit letaler Nebenwirkungen[69]), läßt eine angemessene Abwägung nicht zu, weil andere Parameter der Risikoentscheidung eine erhebliche Rolle spielen (z. B. Indikation, Schwere der Erkrankung, Nutzen des Arzneimittels bei den einzelnen Indikationen, wissenschaftlicher Erkenntnisstand, Schwere und Häufigkeit der schädlichen Wirkungen des Arzneimittels). Deshalb ist das Mittel der Annahme von Sachverhaltskonstellationen erforderlich, um den rechtlichen Bewertungsrahmen entwickeln und die gestellten Fragen angemessen verläßlich beantworten zu können. Die folgenden Annahmen liegen auch den haftungsrechtlichen Erörterungen zugrunde. Die Ausführungen sind auf Faktor VIII-Präparate konzentriert.

aa) Sachverhaltsannahmen

Die anschließenden Ausführungen stellen zunächst die Eigenschaften der Faktor VIII-Präparate dar. Die Darstellung ist nach dem Kriterien-Schema der Nutzen/Risiko-Abwägung unter C II, 1, b, ccc dieses Gutachtens gegliedert.

[69]) So die Formulierung im offiziellen Gutachtenauftrag Ziff. 14.

Indikationsanspruch

Faktor VIII-Hochkonzentrate werden nur zur Behandlung der Hämophilie A (schwere Blutgerinnungsstörung) eingesetzt. Die Indikation gilt insbesondere für die schwere Form der Hämophilie A. Die Präparate werden ebenso zur Behandlung der mittelschweren und der leichten Hämophiliefälle eingesetzt. Die Faktor VIII-Substitution ist in schweren Fällen der Hämophilie lebensnotwendig. Nur so können lebensbedrohliche Spontanblutungen beherrscht werden. Faktor VIII-Präparate sind jedoch prinzipiell bei allen Formen der Hämophilie A, wenn größere Spontanblutungen oder provozierte Blutungen, z. B. bei Operationen auftreten, indiziert.

Ersetzbarkeit des Arzneimittels und Therapiealternativen

Bei den schweren Formen der Hämophilie A gibt es für die Substitution von Gerinnungsfaktor VIII-Präparationen keinen Ersatz. Prinzipiell kann jedoch zwischen verschiedenen Arten der Herstellung gewählt werden. Neben Faktor VIII-Hochkonzentraten können auch Kryopräzipitate eingesetzt werden, die weniger hoch gereinigt sind und daher pro mg verabreichtem Konzentrat weniger Faktor VIII-Anteil enthalten. Sie werden von Einzelspendern oder aus kleinen Spenderpools gewonnen. Daraus resultiert ein geringeres Risiko der Kontamination durch Krankheitserreger. Das gilt ebenso für die Behandlung der mittelschweren und der leichten Hämophlie. Diese Möglichkeit bestand etwa ab 1980.

Bei Patienten mit Restaktivität an Faktor VIII (mittelschwere und leichte Hämophilie) ist zusätzlich der Einsatz von Desmopressin (DDAVP), ein chemisches Derivat des menschlichen Hormons Vasopressin, als Therapiealternative indiziert. DDAVP kann injiziert oder als Nasenspray appliziert werden. Es ist geeignet für die Heimselbstbehandlung. Die Wirkung beruht auf einer kurzzeitigen Erhöhung des endogenen Faktor VIII-Spiegels (bis zu 6fach) durch Mobilisierung von Reserven in zellulären Speichern. Dieser Mechanismus wirkt jedoch nicht bei allen Patienten. Da es bei Patienten mit leichter Hämophilie nur nach schweren Verletzungen zu Gelenk- und Muskelblutungen kommt, können z. B. wählbare Operationen reduziert und verschoben werden, bzw. unter dem Schutz von DDAVP durchgeführt werden.

Nutzen

Alle Faktor-Präparationen sind sicher wirksam. Lediglich DDAVP wirkt bei einigen Fällen der mittelschweren und leichten Hämophilie nicht und ist bei Fällen der schweren Hämophilie generell unwirksam.

Mit keinem Präparat zur Faktor VIII-Therapie ist eine Heilung zu erzielen und auch eine Spontanheilung gibt es nicht. Die verwendeten Präparate tragen zu einer wesentlichen Lebensverlängerung bei und sind lebenswichtig. Sie führen zu einer Erleichterung der Symptomatik und haben sowohl vorübergehende (bei Blutungen) als auch nachhaltige (bei Prophylaxe) positive Wirkungen, indem sie Spontanblutungen weitgehend verhindern.

Risiken

Faktor VIII-Hochkonzentrate, die nicht virusinaktiviert sind, haben schwere schädliche Wirkungen. Das größte Risiko ist die Übertragung viraler Erkrankungen, insbesondere von AIDS, Hepatitis B, Hepatitis C (damals non A/non B) und sonstiger viraler Erkrankungen, die durch das Cytomegalie-Virus, das Epstein-Barr-Virus und unter Umständen durch noch unbekannte Infektionserreger ausgelöst werden. Von den bekannten Infektionserregern, die mit Faktor VIII-Hochkonzentraten übertragen werden, geht keine allgemeine Seuchengefahr aus. Die Erkrankungen können jedoch alle auf Sexualpartner und von Frauen auf Kinder übertragen werden. Virusinaktivierte Faktor VIII-Hochkonzentrate haben nur bei Inaktivierungsverfahren mit trockener Hitze ein nicht geringes Restrisiko, insbesondere Hepatitis C zu übertragen. Die Reduktion der Infektiosität ist jedoch signifikant und von großem klinischem Nutzen. Präparate, die bei feuchter Hitze (Behring HS) über mehrere Stunden inaktiviert werden, sind zu fast 100 % AIDS- und Hepatitis-sicher.

1983 konnte jedoch lediglich von den bisherigen Erfahrungen der Wirksamkeit dieses Verfahrens bei einer großen Zahl getesteter Modellviren analog auf das potentielle AIDS-Agens geschlossen werden.

Die nicht inaktivierten Faktorkonzentrate konnten zu einer schweren Leberbeeinflussung (Hepatitis B und C) führen, unabhängig von AIDS. Die schweren Hämophilie A-Patienten hatten regelmäßig eine Hepatitis durchgemacht. 1980 war bekannt, daß im Hämophilie-Zentrum Heidelberg 95 % der Hämophilie A-Patienten Kontakt mit Hepatitis-Viren hatten und eine Münchner Studie ergab, daß über 95 % von 55 Kindern mit Hämophilie eine Hepatitis B-Infektion durchgemacht hatten[70]).

Die Hepatitis B und C war zum damaligen Zeitpunkt (1980 bis 1983) therapeutisch nicht beherrschbar. Ihre Folgen reichen über chronische Leberentzündungen zu Zirrhosen. Sie führen schließlich durch Leberversagen zum Tode. Die große Mehrzahl der klinischen Experten war bereits vor 1983 der Meinung, daß insbesondere die heutige Hepatitis C sehr häufig in chronische Verläufe übergeht. Schon in Lehrbüchern aus dem Jahre 1978 wird berichtet, daß die Hepatitis B in eine persistierende (fortdauernde) Form übergehen kann und sowohl einen gutartigen wie einen bösartigen Verlauf nehmen kann, der in eine Zirrhose mündet. Dies ist bei etwa 10 % der Hepatitis B-Infektionen der Fall. Bei der Hepatitis C treten chronische Verläufe in etwa 50 % der Fälle auf.

---

[70]) Z. B. Heimburger et al., Die gelben Hefte, Jahrgang XX, Heft 4, S. 165—174 (1980).

Risikoerkennbarkeit

Bereits 1980 konnten Oberflächenantigene sowie Antikörper gegen das Oberflächenantigen des Hepatitis B-Virus nachgewiesen werden. Auch war der Antikörper gegen das Hepatitis B-Virus Coreprotein (Anti-HBc) im Test (Hepatitis B/Core-Test) nachweisbar. Damit konnten alle Hepatitis B infizierten Personen diagnostiziert werden.

Abwägung zwischen Krankheits- und Therapierisiko

Bei der schweren Hämophilie A kann auf die Substitution von Gerinnungsfaktoren nicht verzichtet werden. Sie sind überlebensnotwendig. Anfang der 80er Jahre wurde deshalb das Risiko, eine Hepatitis B oder C zu erwerben, ärztlicherseits hingenommen[71]). Die permanente präventive Behandlung ist zum Überleben des Patienten nicht notwendig. Die Behandlung nach Bedarf, auch in der Heimselbstbehandlung, reicht aus, um eine normale Lebenserwartung zu erreichen. Diese Behandlung nach Bedarf kann jedoch nicht die teilweise Verkrüppelung der Patienten verhindern, die meist in einer Versteifung der Kniegelenke besteht. Um dies zu verhindern wurde die Substitutionstherapie eingeführt, mit der die Spontanblutung in die Gelenke reduziert werden konnte. Bei Patienten mit mittelschwerer und leichter Hämophilie A sieht dieses Risiko jedoch anders aus. Trotzdem kann es möglich sein, daß auch bei Patienten mit mittelschwerer bis leichter Hämophilie in Einzelfällen eine Dauersubstitution erforderlich ist. Der größte Vorteil der prophylaktischen Substitutionstherapie besteht selbst für den schwer Hämophiliekranken in der Möglichkeit, ein normales Leben zu führen.

Behandlungsnotwendigkeit

Bei allen Formen der Hämophilie besteht eine Behandlungsnotwendigkeit in Fällen der Spontanblutungen oder der provozierten Blutung, z. B. bei chirurgischen Eingriffen.

Austauschbarkeit und Therapiealternativen

Faktor VIII-Hochkonzentrate konnten seit dem 5. 2. 1981 (Zulassung von Behring HS) durch wirksames hitzeinaktiviertes Faktor VIII ersetzt werden. Dieses Präparat wurde bereits 1979 an fast allen deutschen Hämophilie-Zentren getestet. 1980 wurden bereits erste Ergebnisse von klinischen Studien publiziert[72]). Bei keinem der behandelten Patienten wurden Symptome einer Hepatitis nachgewiesen. Der Nachweis der Hepatitissicherheit des Verfahrens wurde auch im Schimpansenversuch geführt. Durch das Herstellungsverfahren wird eine Abreicherung von künstlich zugesetztem Hepatitis B-Virus um den Faktor 100 erzielt, was jedoch immer noch zu Infektionen von Schimpansen führte. Erst die zusätzliche Hitzeinaktivierung ergab, daß bei keinem Schimpansen mehr eine Infektion auftrat.

Am 13. 12. 1982 wurde ein weiteres Faktorpräparat, Anti-Hämophilie-A-Faktor der Fa. Travenol zugelassen, das einem Inaktivierungsverfahren unterworfen war. Zusätzlich wurden vom BGA während der Jahre 1981 bis 1983 mehrere weitere Faktorpräparate verschiedener Firmen ohne Inaktivierung zugelassen. Im Mai und Juni 1983 reichten die Firmen Travenol, Armour und Immuno Änderungsanzeigen zur Einführung von Inaktivierungsverfahren bei mehreren ihrer Faktor-Konzentrate ein. 1985 wurden noch zwei Präparate der Firmen Kabi und Alpha zugelassen, nach Angaben der Unternehmen aber nicht mehr in den Verkehr gebracht.

Die Hitzeinaktivierung bei Albumin war seit vielen Jahren als wirksam gegen eine ganze Reihe von Viren bekannt. Dies galt für künstlich den Ausgangspräparaten zugefügten DNA, RNA wie auch Retroviren (HIV ist ein Retrovirus, was 1983 vermutet wurde und das als LAV 1 von der Arbeitsgruppe Montagnier im Jahre 1983 bei AIDS-Patienten und Patienten im Vorstadium zu AIDS mehrfach isoliert wurde).

Nach damaliger Sicht im Hinblick auf die Übertragung von Infektionskrankheiten weniger riskanter Arzneimittel waren Kryopräzipitate, die ebenfalls Faktor VIII enthalten und für die Behandlung eingesetzt werden können. Diese Kryopräzipitate konnten von Einzelspenden oder von kleinen Pools weniger Spender gewonnen werden. Es war bekannt, daß dies das Übertragungsrisiko deutlich minimiert, wenn auch durch die große Zahl von Einzeldosen, die im Laufe eines Lebens einem Patienten mit schwerer Hämophilie gegeben werden mußten, das Risiko stark kumulierte. In Norwegen wurde die Behandlung mit Kryopräzipitaten erst in den späten 80er Jahren zugunsten von Faktor VIII-Hochkonzentraten aufgegeben. Bereits 1983 wurden von vielen Zentren Kryopräzipitate eingesetzt und angesichts der AIDS-Gefahr stellten 1983 viele Zentren weltweit von Hochkonzentraten auf die Behandlung mit Kryopräzipitaten um[73]). Hierzu gibt es auch Empfehlungen von Hämophilie-Behandlungszentren und Bluterorganisationen. Der Nachteil der Behandlung mit Kryopräzipitaten liegt darin, daß diese weniger hochkonzentriert Faktor VIII enthalten und damit eine dauerhafte prophylaktische Substitution schwierig ist.

Therapeutische Alternativen gab es nur in der Form von DDAVP. Hiermit kann nur bei Bedarf behandelt werden. Die Präparate sind frei von Infektionsrisiken. Angesichts des AIDS-Risikos bestand 1983 bei Patienten mit allen Formen der Hämophilie A die Möglichkeit Kryopräzipitate einzusetzen und DDAVP bei Patienten mit mittelschwerer bis leichter Form der Hämophilie A. Außerdem bestand die Möglichkeit, den Bedarf durch elektive Operationsverfahren und durch Behandlung „on demand" zu reduzieren.

[71]) Die haftungsrechtliche Seite dieses Sachverhalts wird unter D II 1 behandelt.

[72]) Z. B. Heimburger et al., Die gelben Hefte, Jahrgang XX, Heft 4, S. 165—174 (1980).

[73]) The Lancet, 30. Juni 1984, S. 1452—1455.

Bereits vor 1980 war erkannt, daß durch Blutpräparate Hepatitis übertragen werden kann. 1983 bestand weiter eine verbreitete medizinische Überzeugung, daß das HBV, HCV und das HIV sich hinsichtlich ihrer Inaktivierungsmöglichkeiten sehr ähnlich seien, daß es sich um behüllte und sehr empfindliche Viren handele, die beide durch Hitze inaktiviert werden könnten. Es handelt sich um einen medizinischen Analogieschluß. Es bestand 1983 weiter der Verdacht, daß es sich bei HIV um ein Retrovirus handele. Publiziert wurde dies erstmals 1984 nach den Erstisolaten durch Montagnier.

Seit 1983 war bekannt, daß prinzipiell alle Blutprodukte das HCV und das HIV (bzw. das damals noch unbekannte Agens) enthalten konnten. Deshalb wurden z. B. bei bestimmten Operationen und Patienten (Kindern) schon vor 1983, nämlich 1981, grundsätzlich nur hitzesterilisierte Faktor VIII-Präparate verwendet.

Seit 1982/1983 war bekannt, daß AIDS bei gewissen Risikogruppen gehäuft, daß AIDS aber auch bei nicht zu den Risikogruppen gehörenden Personen auftrat. Zu letzteren gehörten gehäuft und insbesondere die Hämophilen. Aufgrund der Untersuchungen der CDC[74]) war davon auszugehen, daß die Infektion durch Blutprodukte übertragen wurde.

Seit 1984 existierte ein weitgehend verläßlicher HIV-Test, der ab 1985 kommerziell verfügbar war. Es war 1983 bekannt, daß AIDS-Patienten in der Mehrzahl der Fälle bereits eine Hepatitis durchgemacht hatten, daß dieselben Risikogruppen an Hepatitis und AIDS erkranken konnten und daß für Hepatitis und AIDS dieselben Übertragungswege bestanden, so daß jedenfalls die Möglichkeit bestand, daß H-Antikörper auf HIV hinweisen. Der Hepatitis B/Core-Test war also geeignet, das Risiko von HIV sichtbar zu machen.

Die Behandlung der selteneren Hämophilie B erfolgt mit Faktor IX bzw. PP. Für PP war ein (chemisches) Inaktivierungsverfahren, über dessen Qualität die Meinungen allerdings auseinandergingen, schon vor 1980 vorhanden. Eine präventive Therapie der Hämophilie (auch der schweren) wurde in den meisten europäischen Ländern durch die Medizin und das soziale Sicherungssystem zwar nicht grundsätzlich abgelehnt, sondern erst im Laufe der Zeit, wenn auch mit Zurückhaltung, eingeführt. Man behandelte und behandelt vorzugsweise „on demand". Präventiv wurde nur in besonderen, individuellen Risikofällen therapiert. Daß eine präventive Hochdosis-Therapie der Hämophilie ohne Differenzierung der leichten bis schweren Formen zu einer Steigerung des AIDS-Risikos erheblich beitrug, war spätestens seit Mitte 1983 bei den Hämophilie behandelnden Ärzten weltweit bekannt.

[74]) Centers for Disease Control in den USA.

bb) Die Bedenklichkeit als Voraussetzung sämtlicher möglicher Maßnahmen[75])

„Bedenklichkeit" ist ein unbestimmter Rechtsbegriff ohne Beurteilungsspielraum[76]). Er ist gerichtlich voll überprüfbar. Letztlich handelt es sich um eine rechtliche Entscheidung, die sich auf sachverständige medizinische Urteile stützt[77]). Grundsätzlich ist festzustellen, daß es sich bei dem Begriff der Bedenklichkeit gemäß § 5 II AMG, der — mit Ausnahme eines Tatbestandmerkmals[78]) — § 25 II Nr. 5 AMG und damit § 30 I AMG zugrundeliegt, um einen Abwägungsbegriff handelt, der eine Nutzen/Risiko-Bilanzierung erfordert, die im negativen Fall das Verkehrsverbot bzw. die administrative Sicherheitsmaßnahme auslöst. Die Abwägung bezieht sich auf das Verhältnis von Wirksamkeit (Nutzen) und Risiken des Arzneimittels, impliziert beider Feststellung bevor die (abwägende) Vertretbarkeit medizinisch beurteilt werden kann. Die Kausalität des Arzneimittels für die Schädlichkeit braucht nicht festzustehen, sondern es reicht im Sicherheitsrecht anders als im Haftungsrecht der begründete Verdacht eines Zusammenhangs zwischen Arzneimitteleinnahme und unerwünschten schädlichen Wirkungen aus. Schon der Gefahrverdacht ist sicherheitsrechtlich durch die Überwachungsmaßnahme abzuwehren. Der Verdacht muß nicht wissenschaftlich begründet sein[79]). Letzteres wird vom Gesetz nur beim gesetzlichen Verkehrsverbot, nicht aber im Rahmen der Risikoprävention der Nachmarktkontrolle und der Zulassung gefordert.

[75]) Die folgenden Ausführungen sind teilweise an meine Erörterungen zur Bedenklichkeit als Voraussetzung für marktüberwachungsrechtliche Maßnahmen der Länder in Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 153 ff. angelehnt.

[76]) H. M. und ständige Rechtsprechung; vgl. Plagemann, Der Wirksamkeitsnachweis, S. 111 ff., 152 ff.; vgl. OVG Berlin v. 10. 4. 1989, PharmInd 1989, 641 — Zelltherapeutikum; abweichend neuerdings Di Fabio, Risikoentscheidungen im Rechtsstaat, Bonner Habilitationsschrift 1992, S. 392 ff. (noch unveröffentlicht); ders., Gefahrbegriff und Nachmarktkontrolle, in: Damm/Hart (Hrsg.), Rechtliche Regulierung, S. 109, 130 f. Das Gutachten geht von der h. M. aus.

[77]) Vgl. die Zusammenstellung der Meinungen bei Räpple, Das Verbot, S. 116 ff.

[78]) Das gesetzliche Verkehrsverbot gilt, wenn „nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse" der begründete Verdacht besteht, während ein Versagungsgrund bzw. Widerrufsgrund schon besteht, wenn ein begründeter Verdacht existiert, der nicht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen muß; dazu Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 110 ff., bes. 115 ff., 119 ff.; Räpple, Das Verbot, S. 89 ff. Diese Unterscheidung hinsichtlich der Anforderungen an die Begründetheit des Verdachts zwischen (repressivem) Verkehrsverbot und präventiver Verwaltungskontrolle rechtfertigt sich aufgrund der unterschiedlichen Funktionen beider Tatbestände. Das gesetzliche Verkehrsverbot setzt eine gewisse wissenschaftliche Sicherheit („Stand") des Wahrscheinlichkeitsurteils voraus und gewährleistet damit auch eine angemessene Rechtssicherheit, weil nur auf der Basis solcher Verläßlichkeit öffentlichrechtliche Pflichten für pharmazeutische Unternehmer oder strafrechtliche Sanktionen für Verletzer vertretbar sind.

[79]) Dazu unten C, II, 1. b, bb, ddd.

aaa) Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Der Begriff des bestimmungsgemäßen Gebrauchs umfaßt den durch den pharmazeutischen Unternehmer empfohlenen Gebrauch, den bekannten häufigen, davon abweichenden ärztlichen Gebrauch (str.) und den naheliegenden oder vorhersehbaren Fehlgebrauch des Arzneimittels (str.)[80]). Der begründete Verdacht unvertretbarer schädlicher Wirkungen löst in allen diesen Fällen Anordnungsbefugnisse aus. Die zuständige Bundesoberbehörde muß auch dann eingreifen können, wenn Arzneimittelschäden in den letzten beiden Fällen eintreten, denn es obliegt ihr die lückenlose Gefahrenabwehr und Risikovorsorge im Interesse der Arzneimittelsicherheit.

bbb) Schädliche Wirkungen

Der Begriff der schädlichen Wirkungen bezeichnet einen Ausschnitt aus dem Begriff der Nebenwirkungen[81]). Nebenwirkungen sind die unerwünschten schädlichen oder unerwarteten Begleiterscheinungen des Arzneimittels. Der Begriff der schädlichen Wirkungen ist nicht auf solche von bestimmter Schwere beschränkt, sondern umfaßt alle Risiken des Arzneimittels[82]). Der Grund dafür liegt insbesondere in der sicherheitsgemäßen Konturierung der Abwägung: Es sind alle positiven und alle negativen Wirkungen in die Abwägung einzubeziehen, weil es sonst zu einer verkappten Wirksamkeitspräjudizierung kommen kann, die vom Gesetzeszweck der Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit nicht gedeckt ist.

ccc) Nutzen/Risiko-Abwägung

Nach den Maßstäben der medizinischen Wissenschaft erfordert die Bilanzierung der therapeutischen Wirksamkeit gegenüber den Arzneimittelrisiken eine positive Bewertung. Man kann sowohl von einer „absoluten" wie von einer „relativen" Unbedenklichkeit sprechen: Absolut in Bezug auf die Bewertung des fraglichen Arzneimittels (auch gegenüber der sog. Null-Strategie), relativ in Bezug auf die Bewertung des Arzneimittels gegenüber anderen im Verkehr befindlichen Arzneimitteln oder gegenüber anderen therapeutischen Strategien[83]). Bei den letzteren Fallkonstellationen kann man auch von einer Dynamik des Niveaus der Unbedenklichkeit sprechen. Es geht darum, die vertretbare Schädlichkeit von Arzneimitteln am Maß des Fortschritts der Wissenschaft und Praxis der Pharmakologie und sonstigen Medizin zu messen: „Neuere", bei günstigerer Nutzen/Risiko-Bilanz weniger schädliche oder wirksamere Arzneimittel werden im Laufe ihrer medizinischen Anerkennung zum Maßstab für vorhandene Arzneimittel in diesem Indikationsbereich. Solche „Alt"-Arzneimittel unterliegen der Überwachung, weil sie im Zeitgang bedenklich wurden[84]). Dazu formuliert das BGA in seinem Tätigkeitsbericht 1985[85]):

> „Zur Gewährleistung größtmöglicher Arzneimittelsicherheit muß der jeweils vorhandene Erkenntnisstand der Bewertung des Nutzen/Schadens-Verhältnisses, der Risikoabschätzung jedes Arzneimittels, zugrunde gelegt werden; das bedeutet, daß jede Entscheidung über ein Arzneimittel bei der Zulassung und zur Abwehr eines bekannten Risikos nur für den Augenblick gilt. Neue Erkenntnisse erfordern neue Entscheidungen — gegebenenfalls in der Form weitergehender Sicherheitsmaßnahmen. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Anpassung der Arzneimittel an den jeweils neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand ist unbestritten."

Die Nutzen/Risiko-Abwägung ist ein komplexer qualitativer und kommunikativer Bewertungsprozeß, der eine gesicherte, möglicherweise aber auch nur unsichere prognostische Nutzenbewertung („Wirksamkeit") mit einer gesicherten, möglicherweise aber auch unsicheren prognostischen Riskobewertung („schädliche Wirkungen") in Beziehung setzt[86]). Der Maßstab dieser Relationierung ist die nach § 1 AMG wünschenswerte Arzneimittelsicherheit, die in § 5 II AMG und § 25 II Nr. 5 AMG sowie § 69 I S. 2 Nr. 4 AMG durch den Begriff der „nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft" sich ergebenden Vertretbarkeit präzisiert wird[87]).

Um diesen Bewertungsprozeß transparent zu machen, seien im folgenden die Kriterien für die Nutzen/Risiko-Bilanzierung aufgezeigt[88]):

1. Indikation:
   - Indikationsanspruch
   - Bedeutung und Schwere der Indikation
   - Bedeutung des Arzneimittels
   - Ersetzbarkeit des Arzneimittels, Therapiealternativen

---

[80]) Str.; ebenso Räpple, Das Verbot bedenklicher Arzneimittel, 1991, S. 57ff., 59, 65 mit einer ausführlichen Darstellung des Streitstandes; siehe auch Hart u.a., Recht, S. 83f.

[81]) Räpple, Das Verbot, S. 42ff., 46.

[82]) Str.; dazu mit Streitstand Hart, Die Unbedenklichkeit, MedR 1989, 15, 18; umfassend und ebenso jetzt Räpple, Das Verbot, S. 47ff., 57; Wolz, Bedenkliche Arzneimittel als Rechtsbegriff, 1988, S. 59; die Gegenposition vertritt das OVG Berlin PharmaRecht 1988, 57; 1988, 66.

[83]) Vgl. dazu Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 84ff.; Räpple, Das Verbot, S. 110ff.; Hart u.a., Recht, S. 88ff.

[84]) Dazu Hart u.a., Recht, S. 89; Hart, Eigenständige Wirksamkeitsbeurteilung, S. 13ff.; Räpple, Das Verbot, S. 111; vgl. auch Plagemann, Der Wirksamkeitsnachweis, S. 85ff. Diese Ansicht wird auch von der Bundesregierung vertreten; Gegenäußerung der Bundesregierung zur Stellungnahme des Bundesrates zum Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, BT-Drs. 12/6480, S. 35.

[85]) S. 18.

[86]) Hart u.a., Das Recht, S. 79ff.

[87]) Hart u.a., Das Recht, S. 88.

[88]) Vgl. auch Hielscher, Zulassung von Phytopharmaka, PharmaR 1984, 1, 4; Kloesel/Cyran, AMG § 25 Anm. 56; Räpple, Das Verbot, S. 104ff.; Schönhöfer, Wie kann zwischen Nutzen und Risiken bei Arzneimitteln abgewogen werden?, PharmaR 1982, 125f.; Wartensleben, Nutzen/Risiko-Abwägung, PharmaR 1983/1, Supplement S. 5ff.; Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 83ff., 92ff.

2. Nutzen:
   - Wirksamkeitsgrad
     - sicher
     - wahrscheinlich
     - möglich
     - unsicher
   - Bedeutung des Nutzens, therapeutischer Wert
     - Heilung
     - Lebensverlängerung
     - Erleichterung der Symptomatik
     - vorübergehende/nachhaltige positive Wirkungen
3. Risiken:
   - schädliche Wirkungen
     - Schwere, Intensität, Ausbreitung (Drittbetroffenheit, Seuchengefahr)
     - Art und Schwere der Lebensbeeinflussung
     - Beherrschbarkeit
     - Erkennbarkeit des Risikos und mögliche Gegenmaßnahmen
     - Reversibilität
     - Dauer
     - Häufigkeit, Wahrscheinlichkeitsgrad
4. Vergleich:
   - Abwägung zwischen Therapierisiko und Krankheitsrisiko
   - Verhältnis zur Spontanheilung („Null-Strategie")
   - Behandlungsnotwendigkeit
   - Austauschbarkeit gegen weniger riskante Arzneimittel
   - therapeutische Alternativen
   - bei fehlenden Alternativen: Möglichkeit einer Änderung der Therapie.

Die Auflistung verdeutlicht die Stufen des komplexen Bewertungsprozesses und ihre einzelnen Beurteilungskriterien, wobei nicht der Anspruch einer abschließenden Aufzählung erhoben wird. Es gibt bis heute keine anerkannte Methodik der Nutzen/Risiko-Abwägung[89]). Die Stufen 1 bis 3 des Entscheidungsablaufs betreffen in erster Linie medizinische Erkenntnisse, in die selbstverständlich auch normative Annahmen eingehen. Dies gilt teilweise auch für die Stufe 4. Prinzipiell ist aber die bewertende vergleichende Abwägung auf dieser Stufe kein Privileg der Medizin, sondern das Ergebnis eines Kommunikationsprozesses zwischen verschiedenen (Natur-) Wissenschaften und der Rechtswissenschaft und Rechtspraxis, der in einem geregelten Verfahren abläuft, wobei dieses Verfahren der Arzneimittelsicherheit zu dienen bestimmt ist und (wissenschaftlichen[90]), praktischen und allgemein gesellschaftlichen) Sicherheitsinteressen einen adäquaten Zugang zu gewähren hat. Insofern ist es richtig, daß Risikoentscheidungen auf einen normativen Konsens[91]) ausgerichtet, gesellschafts- und adressatenbezogen[92]) sind und letztlich über die gesellschaftliche Akzeptabilität von Arzneimittelrisiken als „allgemeine Lebens- und Gesundheitsrisiken" urteilen.

Die Risikoentscheidung darf nicht auf wettbewerbspolitische oder industriepolitische Motive gestützt werden[93]). Der Schutzzweck des AMG ist in dessen § 1 abschließend festgelegt. Dort wird nicht, wie beispielsweise im Atomrecht, zwischen Förderungs- und Schutzzweck unterschieden, sondern der Schutz der öffentlichen und privaten Gesundheit (Verbraucherschutz) ist die einzige Zielsetzung des Gesetzes[94]). Die „Sicherheitsphilosophie" des AMG sind die Risikoabwehr und -prävention, nicht die Industriepolitik und nicht die Wettbewerbspolitik. Ob durch die Risikomaßnahme wettbewerbspolitische oder industriepolitische Wirkungen entstehen, darf das Handeln der zuständigen Behörden nicht zu Lasten des Sicherheitsziels beeinflussen. Die Leitlinie ihres Verwaltungshandelns hat die private und öffentliche Sicherheit zu sein.

Sicherheitsrechtlich gilt bei der Nutzen/Risikoabwägung die Entscheidungsregel: „Im Zweifel für die Sicherheit". Unter diesem Aspekt muß bei Zweifeln über ein Risiko, eher von dessen Existenz ausgegangen werden. Nur eine solche Verfahrensweise wird bei der Abwägung dem Sicherheitsziel gerecht. Das ist gerade der Grund, warum im Rahmen des „begründeten Verdachts" keine zu hohen Anforderungen gestellt werden dürfen. Das Risiko muß gerade

[89]) Letzel/Wartensleben, Begründeter Verdacht, PharmaR 1989, 2, 7.

[90]) Es sei darauf hingewiesen, daß sowohl Risikoerkenntnis wie Risikobewertung von der Sichtweise der jeweiligen Wissenschaft abhängen, so daß es von erheblicher auch entscheidungspraktischer Bedeutung sein kann, welche Wissenschaftsdisziplinen auf beiden Ebenen herangezogen werden. Die „Seuchensicht" des Virologen ist eine andere Risikoperspektive als die des behandelnden Arztes, den in erster Linie die Krankheitsbewältigung motiviert.

[91]) Vgl. Fülgraff, Arzneimittelgesetz, PharmInd 1980, 581 ff.; dazu Röckel, Sicherheitsentscheidungen, PharmInd 1980, 593 ff.; siehe auch Lewandowski, Sicherheitsentscheidungen, PharmaR 1980, 106 ff.; Hart, Staatliche Sicherheitsregulierung, S. 192, 200 f.

[92]) Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 103 f stellt auf einen Konsens mit den Schutzadressaten ab. Auch hierbei handelt es sich um Konsensfiktionen.

[93]) Vgl. für das entsprechende Problem im Haftungsrecht Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kz. 3800, S. 29 f.; Hart u. a., Das Recht, S. 160; Vogel, Die Produkthaftung des Arzneimittelherstellers nach schweizerischem und deutschem Recht, 1991, S. 133 f.; differenzierend Deutsch, Arztrecht, S. 423; der bejahende Standpunkt von Weitnauer, PharmInd 1979, 427 gilt jedenfalls nicht für gravierende Sicherheitsrisiken.

[94]) Im EG-Recht tritt der Zweck, den freien Warenverkehr durch Rechtsangleichung zu befördern, hinzu; siehe Hart/Reich, Integration, S. 14 (Rn. 4 f), 22 ff. (Rn. 10).

nicht wissenschaftlich bewiesen sein (dazu gleich anschließend).

Die Entscheidung der Nutzen/Risiko-Abwägung ist letztlich eine rechtliche, wird in einem rechtlich verfaßten Verfahren getroffen und ist gerichtlich voll überprüfbar.

ddd) Begründeter Verdacht

Nach der bekannten Clofibrat-Entscheidung des VG Berlin[95]) liegt ein begründeter Verdacht vor, wenn ernstzunehmende Erkenntnisse irgendwelcher Art den Schluß zulassen, daß das fragliche Arzneimittel unvertretbare schädliche Wirkungen hat. Der Verdacht muß nicht wissenschaftlich erhärtet sein. Der Begriff des begründeten Verdachts umschreibt also ein Wahrscheinlichkeitsurteil über den Kausalzusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten von schädlichen Wirkungen. Das Urteil erfordert einen bestimmten Wahrscheinlichkeitsgrad[96]). Dem Begründetheitserfordernis genügt aber jede plausible Erklärung des Zusammenhangs[97]), solange die den Verdacht begründenden Tatsachen nicht widerlegt sind oder im Beurteilungszeitpunkt eine andere Erklärung für die strittigen Wirkungen nicht erwiesen ist. Das Schlüssigkeitsurteil der Schädlichkeitshypothese darf nicht gegen gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse verstoßen[98]).

Es sei darauf hingewiesen, daß die Anforderungen an das Vorliegen eines begründeten Verdachts umso niedriger sind, desto erheblicher die Schwere oder der Umfang der verdächtigen Gesundheitsschäden erscheinen[99]). Je schwerer die möglichen schädlichen Wirkungen, desto eher muß die Begründetheit des Verdachts bejaht werden[100]). Es gibt also sicherheitsrechtlich keine feststehenden Anforderungen an die Wahrscheinlichkeitsprognose, sondern die Anforderungen variieren mit der Wertigkeit des jeweiligen Schutzgutes[101]) und dem Schadensumfang[102]). Die mögliche Senkung der Anforderungen an die Wahrscheinlichkeitsprognose im arzneimittelgesetzlichen Bedenklichkeitsbegriff beruht insbesondere auf der Hochwertigkeit der betroffenen Rechtsgüter Gesundheit, Körper und Leben.

Die Risikoabwehr und Risikoprävention werden geprägt durch das gesetzliche Verkehrsverbot des § 5 I AMG und durch den Zulassungsversagungsgrund des § 25 II Nr. 5 AMG, der gleichzeitig den Maßstab für die Risikoentscheidungen der Bundesoberbehörde nach Inverkehrbringen des Arzneimittels gemäß § 30 I AMG und von Marktüberwachungsmaßnahmen der Länder gemäß § 69 I S. 2 Nr. 4 AMG bildet[103]). Beim gesetzlichen Verkehrsverbot sind die Anforderungen an die Begründung des Verdachts einer unvertretbaren Schädlichkeit höher („Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis") als im Rahmen der eingreifenden Verwaltungsbefugnisse der zuständigen Behörden[104]). Tatsächlich wird es aber kaum einen Unterschied geben, weil die Verdachtsbegründung in der Regel wissenschaftlichen Standards genügen wird. Ansonsten sind die Voraussetzungen beider Tatbestände identisch. Die meisten tatsächlichen und rechtlichen Probleme bereiten die Merkmale „begründeter Verdacht" und „unvertretbare schädliche Wirkungen".

Das erste Merkmal bereitet allerdings im vorliegenden Zusammenhang, jedenfalls 1981 hinsichtlich der Hepatitis B/C-Infektionsgefahr[105]) und zum Herbst 1983 hinsichtlich der möglichen AIDS-Infizierung der

---

[95]) PharmaRecht 1979, 1ff., ständige Rechtsprechung seitdem (vgl. OVG Berlin v. 26. 11. 1987, PharmaR 1988, 57 ff); diese Entscheidung geht auf den Contergan-Beschluß des LG Aachen, JZ 1971, 507, 516, zurück, den der Gesetzgeber im AMG 1976 konsequent umsetzen wollte. Dazu Räpple, Das Verbot, S. 76ff.; Hart u.a., Recht, S. 85ff.

[96]) Räpple, Das Verbot, S. 78f.

[97]) Unter welchen Bedingungen jenseits praktischer Erfahrung auch Analogieschlüsse ausreichen, braucht hier nicht entschieden zu werden; vgl. dazu OVG Berlin v. 26. 11. 1987, PharmaR 1988, 57ff. und neuerdings OVG Berlin, Beschluß v. 11. 10. 1993, Az. OVG 5S 43. 93 (noch unveröffentlicht) — HCV.

[98]) Hart u.a., Recht, S. 86; Räpple, Das Verbot, S. 98; siehe auch Letztel/Wartensleben, „Begründeter Verdacht", PharmaRecht 1989, 2ff.; es ist zu beachten, daß die Zitatstellen sich teilweise auf die Anforderungen an die verschärften Voraussetzungen des gesetzlichen Verkehrsverbots („jeweiliger Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse" und daraus sich ergebender begründeter Verdacht) beziehen, die im Rahmen der Risikoprävention gerade nicht gefordert werden.

[99]) Hart, Unbedenklichkeit, MedR 1989, 15, 19 m.w.N..

[100]) In diesem Zusammenhang spielt der Nutzen des Arzneimittels (Wirksamkeit) keine Rolle. Dieser ist erst im Rahmen der Nutzen/Risiko-Abwägung zu berücksichtigen.

[101]) Vgl. allgemein BVerwG 47, 31, 40; Räpple, Das Verbot, S. 83ff. m.w.N..

[102]) Räpple, Das Verbot, S. 86 m.w.N..

[103]) Kloesel/Cyran, AMG § 25 Anm. 54.

[104]) Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 116f.; Hart, Arzneimitteltherapie, S. 53; dagegen identifiziert und harmonisiert Räpple, Das Verbot, S. 99ff., die Anforderungen beider Tatbestände. Die von Räpple an dieser Stelle zum Beleg für seine Meinung angeführten Zitate von Kloesel/Cyran und Hart u.a. taugen dazu nicht, weil es nur um Ausführungen zu § 25 AMG geht, die nicht als Beleg für die Auslegung von § 5 AMG gebraucht werden dürfen, zumal diese Autoren beim gesetzlichen Verkehrsverbot den wissenschaftlich begründeten Verdacht verlangen, an den genannten Stellen aber gerade nicht. Räpple übersieht m.E. den funktionalen Unterschied zwischen gesetzlichem Verkehrsverbot („repressiv") und präventiver Risikoabwehr der administrativen Sicherheitsentscheidung, die insoweit über das Verkehrsverbot hinausgeht. Wären die Voraussetzungen für das gesetzliche Verkehrsverbot und die administrative Sicherheitsentscheidung identisch, machte es systematisch keinen Sinn, zwischen Widerruf und Ruhen der Zulassung zu unterscheiden. Die „größere" Sicherheit des Wahrscheinlichkeitsurteils in § 5 II AMG gestattet erst das gesetzliche Verkehrsverbot, während die „größere" Unsicherheit bei § 25 II Nr. 5 AMG vorläufige Entscheidungen sinnvoll erscheinen läßt. Das gesetzliche Verkehrsverbot ist also die letzte Station auf dem Wege eines Gewinns an Sicherheit hinsichtlich des Wahrscheinlichkeitsurteils.

[105]) Siehe Sachverhaltsannahmen hinsichtlich der Erkrankung und der Möglichkeit sie zu vermeiden, oben C II, 1, b, aa.

Faktor VIII-Präparate, keine Schwierigkeit, da das BGA zum damaligen Zeitpunkt eine Stufenplan-Sitzung der Stufe II durchführte und damit aufgrund der Informationslage seinerseits vom Vorliegen eines begründeten Verdachts schädlicher Wirkungen ausging[106]). An der rechtlichen Korrektheit dieser Bewertung durch das Amt besteht keinerlei Zweifel. Fraglich ist aber, ob die getroffene Nutzen/Risiko-Abwägung, die sich in der Unterlassung einer eingreifenden gefahrabwendenden Entscheidung hinsichtlich dieser Präparate zum Zeitpunkt Herbst 1983 dokumentiert, den sicherheitsrechtlichen Anforderungen entspricht.

Bevor das Gutachten sich dieser Prüfung im einzelnen zuwendet, behandelt es die Hepatitis B bzw. C-Problematik, die zeitlich vorher liegt, aber in einem wichtigen Zusammenhang mit der späteren HIV-Problematik steht. Zuerst sei aber noch knapp auf die fehlende Qualität als Voraussetzung möglicher Risikoabwehrmaßnahmen eingegangen.

cc) Die mangelnde Qualität als Voraussetzung möglicher Maßnahmen

Die oben aufgelisteten Risikoabwehrmaßnahmen können bzw. müssen gemäß § 30 I i. V. m. § 25 II Nr. 3 AMG auch dann erfolgen, wenn

> „das Arzneimittel nicht die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist".

Die Infektiosität eines Arzneimittels ist zweifellos ein Qualitätsmangel in diesem Sinne (vgl. § 4 XV AMG). Der genannte Versagungsgrund setzt allerdings voraus, daß es anerkannte pharmazeutische Regeln gibt, die geeignet sind, das Verunreinigungsproblem zu lösen. Von „anerkannten Regeln der Technik", hier also der Pharmazeutik, kann man aber wohl in der Zeit zwischen 1983 und 1984 noch nicht sprechen[107]). „Anerkannt" in diesem Sinne ist ein Verfahren erst dann, wenn es einer etablierten Technik entspricht, also von der Mehrheit der in der Praxis Tätigen anerkannt ist[108]). Das Verfahren kann aber zu einem früheren Zeitpunkt der wissenschaftlichen Erkenntnis oder dem Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Diese unterschiedlichen Stufen der Entwicklung sind in der Literatur zum Recht der Sicherheit und Technik anerkannt[109]). Das Verfahren der Hepatitis-Virus-Inaktivierung war zwar als solches wohl anerkannt, seine Tauglichkeit im Zusammenhang mit HIV damals aber wohl noch nicht. Die „anerkannten Regeln" ergeben sich grundsätzlich aus dem Deutschen und Europäischen Arzneibuch und aus sonstigen Regelwerken wie z. B. GMP[110]).

Diese Annahme bedarf der Überprüfung. Wenn sie korrekt ist, driften alle Mängel der „Qualität" eines Arzneimittels, die noch nicht durch anerkannte pharmazeutische Regeln beherrschbar sind, in die Bedenklichkeitsproblematik. Insofern handelt es sich nach Ansicht des Gutachters insgesamt und alleine um eine Frage der Bedenklichkeit der infektiösen Blutpräparate.

dd) Risikoabwehrpflichten hinsichtlich Hepatitis

Im Jahre 1981 ließ das BGA das erste, virusinaktivierte (Hitzesterilisierung), „hepatitissichere" Faktor VIII-Präparat der Firma Behring zu. Der Vorteil dieses Arzneimittels ist es, daß die Faktor-Behandlung im Gegensatz zu nicht sterilisierten Faktor-Präparaten nicht mehr zu arzneimittelverursachten HBV- oder HCV-Infektionen führt. Zwar war es seinerzeit bekannt[111]), daß solche Infektionen vorkamen und auch ihre Häufigkeit war belegt, jedoch konnte bis zu diesem Zeitpunkt das Virus nicht inaktiviert und damit das Infektionsrisiko im Vorfeld des Inverkehrbringens und der Therapie nicht ausgeschlossen werden. Die Zulassungsentscheidung des BGA vom Februar 1981 attestiert dem genannten Faktor VIII-Arzneimittel gerade diese neue Wirksamkeit. Das gravierende Infektionsrisiko[112]) war von diesem Zeitpunkt ab beherrschbar. Das Produkt wurde übrigens schon 1979 im Bonner und auch in anderen deutschen Hämophilie-Behandlungszentren positiv getestet. Fraglich ist, welche sicherheitsrechtlichen Konsequenzen aus diesem Befund erwachsen. Die Frage lautet: Führen die veränderte Marktsituation und die veränderten Therapiemöglichkeiten durch das neu zugelassene Faktor VIII-Präparat zur Bedenklichkeit aller sonstigen auf dem Markt befindlichen Faktor VIII-Präparate?

Ohne Zweifel bestand zum Zeitpunkt (Anfang) 1981 ein „begründeter Verdacht" „schädlicher Wirkungen" „bei bestimmungsgemäßem Gebrauch" hinsichtlich der nicht inaktivierten Faktor VIII-Arzneimittel im Sinne von § 25 II Nr. 5 AMG. Es gab aber nicht nur eine ausreichende Wahrscheinlichkeitsprognose hinsichtlich der gravierenden Gesundheitsschäden, die durch HBV und HCV ausgelöst werden, sondern es existierte bereits eine sichere Kausalitätserkenntnis. Die Kausalbeziehung zwischen Faktor VIII-Arzneimitteleinnahme und H-Erkrankung war medizinwissenschaftlich eindeutig belegt[113]). Selbst die juristisch geforderte Kausalverknüpfung „mit an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit" war erfüllt. Es lag also zum damaligen Zeitpunkt selbst eine Gefahr im klassisch polizeirechtlichen Sinne vor.

---

[106]) Vgl. zu den Anforderungen im Stufenplanverfahren Hohm, Arzneimittelsicherheit, S. 244 ff.

[107]) Hinsichtlich des Hepatitis-Risikos gilt 1981 dasselbe. Ob das allerdings noch 1985 gilt, ist zweifelhaft. Wenn das BGA noch 1985 nicht inaktivierte Faktor-Präparate zuläßt (vgl. oben C II, 1, b, aa), dann erweckt das auch hinsichtlich der Qualität durchaus Bedenken.

[108]) Vgl. Marburger, Die Regeln, S. 58 ff.; Kloepfer, Handeln, S. 55, 87 f.

[109]) Vgl. dazu Kloepfer, Handeln, S. 55, 86 ff. m. w. N..

[110]) Vgl. Kloesel/Cyran, AMG § 8 Anm. 2; Sander, AMG § 8 Erl. 2.

[111]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

[112]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

[113]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

Nach dem Stufenplan in der Fassung vom 20. Juni 1980[114]) bestand deshalb jedenfalls nach der Zulassung des inaktivierten Faktor-Produkts hinsichtlich der nicht inaktivierten Produkte die Gefahrenstufe II (Ziff. 6.2 des Stufenplans: „begründeter Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko"), die die Bundesoberbehörde zur Einrufung einer Sondersitzung verpflichtet. Ob eine solche Sondersitzung nach dem Stufenplan einberufen wurde, ist dem Gutachter nicht bekannt. Nach Ziff. 6.3 des Stufenplans

> „bleibt die Verpflichtung der zuständigen Behörde unberührt, die zur Beseitigung einer Gefahrenquelle notwendigen Maßnahmen zu treffen."

Es ist selbstverständlich, daß risikoabwehrende Maßnahmen bei Gefahr im Verzuge auch außerhalb des Stufenplanverfahrens, selbst ohne rechtliches Gehör für die betroffenen Zulassungsinhaber (§ 30 III AMG), getroffen werden müssen. Risikoabwehr ist insofern nicht abhängig von der Einhaltung der allgemeinen Verwaltungsvorschrift des Stufenplans.

Für die Frage, ob und gegebenenfalls wann Maßnahmen zu ergreifen waren, kommt es daher auf das Ergebnis der Nutzen/Risiko-Abwägung an, wobei hier der Sonderfall einer möglichen Unvertretbarkeit kraft Produktinnovation im speziellen Markt des Indikationsbereichs vorliegt („relative Unvertretbarkeit"). Es muß allerdings genau überprüft werden, wieweit die Indikationsbereiche der verschiedenen Präparate sich decken, bevor man zu einer marktbezogenen Unvertretbarkeit der anderen Faktor-Produkte kommen kann. Tatsächlich eingesetzt wurde das neue Präparat insbesondere bei Patienten (Blutern), die bisher keine Hepatitis durchgemacht hatten oder bei denen es sonstige medizinische Indikationsstellungen gab, die den Einsatz gerade dieses Präparats begründeten. Vermutlich — aber dies ist klärungsbedürftig — handelt es sich hierbei jedoch nicht um Einschränkungen der Indikation im Rahmen der Zulassung, sondern um konkrete therapeutische Gesichtspunkte der jeweiligen individuellen Behandlung von Patienten.

Entsprechend der oben vorgeschlagenen Stufenfolge sind zunächst die Indikationen der Faktor VIII-Präparate auf Übereinstimmung zu prüfen. Nutzen und Risiken stehen fest; sie sind im Hinblick auf die Indikation zu bewerten. Im Risikobereich ist eine gravierende Differenz zwischen dem hepatitissicheren und den anderen Faktor-Präparaten festzustellen. Ersteres schließt Hepatitis B und C (non A/non B) aus. Bei identischer Wirksamkeit bestehen im Risikobereich schwerwiegende Nachteile zu Lasten der nicht inaktivierten Mittel. Die vergleichende Bewertung der Risiken des hepatitissicheren mit den anderen Faktor VIII-Präparaten ergibt eine eindeutige Überlegenheit des ersteren.

Damit ist allerdings die Nutzen/Risiko-Abwägung nicht beendet. Bei der Feststellung solcher „relativer Bedenklichkeit" begründet die negative Bilanz zulasten der „Alt"-Arzneimittel noch kein endgültig negatives Urteil. Es ist nämlich zusätzlich festzustellen, ob die negative Bilanz des alten im Verhältnis zur positiven Bilanz des neuen Arzneimittels ein sofortiges Ausscheiden aus dem Markt begründet. Die marktbezogene Bedenklichkeit kann nur dann bejaht werden, wenn durch die Innovation eine entscheidende und erhebliche Verbesserung des Niveaus der Arzneimittelsicherheit in diesem Indikationsbereich erreicht wird. Geringfügige Verbesserungen der Bilanz führen nicht zum Marktausscheiden. Der medizinisch zu bewertende Risikoabstand muß bedeutend sein. Wenn das allerdings so ist, wofür das Entfallen einer gravierenden Krankheitsgefahr mit möglicherweise letalem Ausgang spricht[115]), dann war die Bilanz spätestens Anfang 1982 für alle anderen Faktor VIII-Präparate negativ; sie waren bedenklich.

Das Verhältnis von Sicherheitsmaßnahmen und ärztlicher Therapiefreiheit sowie Sicherheitsmaßnahmen und Versorgungssicherheit werden gesonderte Ausführungen unter C, II, 1, b, ii behandeln. Diese Erörterungen gelten übereinstimmend für die Risikoentscheidungen sowohl das Hepatitis-Risiko betreffend wie auch für das AIDS-Risiko.

Es mußten also — vorausgesetzt die gemachten Annahmen und medizinischen Bewertungen sind korrekt — durch das BGA zum damaligen Zeitpunkt Sicherheitsmaßnahmen ergriffen werden, die zum Ziel haben mußten, die nicht inaktivierten Faktor VIII-Präparate aus dem Verkehr zu nehmen. In Betracht kamen Widerruf der Zulassung, Ruhen der Zulassung und Anordnung einer Auflage zur Inaktivierung. Ein Widerruf der Zulassung wäre m. E. unverhältnismäßig gewesen, weil es nur darum ging, ein hepatitissicheres Produkt durch HV-Inaktivierung zu gewährleisten. Dazu mußte aber die Zulassung nicht vernichtet werden, sondern es reichte ein Anordnen des Ruhens der Zulassung bis zum Zeitpunkt der durch Inaktivierung wieder positiv werdenden Nutzen/Risiko-Bilanz aus. Das BGA hätte möglicherweise auch eine nachträgliche Auflage nach §§ 28 I S. 2, 30 I, 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I, 2. Alt. VwVfG anordnen können. Dies soll jedoch an dieser Stelle nicht weiter geprüft werden, weil m. E. die Ruhensanordnung geeignet und erforderlich gewesen wäre, um die Zielsetzung zu erreichen, zukünftig aufgrund der alten Zulassung marktbezogen bedenkliche Faktor-Präparate nicht mehr in den Verkehr zu bringen. Die Auflage hat diese unmittelbare Wirkung nicht; sie schreibt zwar ein mit den Mitteln des Verwaltungszwanges durchsetzbares Tun, Dulden oder Unterlassen vor, beeinträchtigt den vorangehenden begünstigenden Verwaltungsakt Zulassung nicht[116]) (vgl. § 43 II VwVfG). Gemäß § 30 II Nr. 2 AMG kann die Zulassung grundsätzlich im Falle der Nichteinhaltung bzw. Nichterfüllung der Auflage erst nach erneuter Fristsetzung widerrufen werden. Deshalb wäre m. E. die Ruhensanordnung erforderlich gewesen. Selbst wenn man diese Bewertung nicht teilen

[114]) Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelsrisiken (Stufenplan) nach § 63 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 20. Juni 1980, BAnz. Nr. 114 vom 26. Juni 1980, S. 13ff.

[115]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

[116]) Obermayer, VwVfG § 36 Rn. 36ff.

sollte, hätten mindestens entsprechende Auflagen angeordnet werden müssen.

Unter diesem Gesichtpunkt erscheint es unverständlich, daß noch 1985 nicht inaktivierte Faktor VIII-Präparate zugelassen wurden, zumal damals zusätzlich das AIDS-Risiko bekannt war (auch wenn die Präparate nicht mehr in den Verkehr kamen, was allerdings nicht dem Verhalten des BGA zuzuschreiben ist[117])).

ee) Risikoabwehrpflichten hinsichtlich minderschwerer[118]) Hämophilie

Es ist vorauszuschicken, daß diese Risiko-Problematik der AIDS-Infizierung durch Blutprodukte nicht oder jedenfalls nicht in dem Maße aufgetreten wäre, wenn die Risikoabwehrmaßnahmen hinsichtlich Hepatitis B/C ergriffen worden wären. Der vergleichende Blick nach Norwegen macht dies — auch jenseits der dort herrschenden Eigenversorgung — deutlich.

Hier geht es um die Frage, ob zum Zeitpunkt Herbst 1983 der Einsatz von Faktor VIII-Präparaten bei den minderschweren Fällen der Hämophilie noch vertretbar war oder ob diese Arzneimittel schon zu diesem Zeitpunkt bedenklich und deshalb aus dem Markt zu nehmen waren[119]).

Die Fälle der schweren und minderschweren Hämophilie werden unterschieden, weil sie indikationsbezogen unterschiedliche Nutzen/Risiko-Abwägungen erfordern. Dies hat nichts mit der Frage der Dosierung des Arzneimittels zu tun. Die Nutzen/Risiko-Abwägung hat bezüglich der unterschiedlichen Erkrankungen (Art und Schwere) im Rahmen der in der Zulassung angegebenen Indikation zu erfolgen, da im Interesse der Erhaltung der Verkehrsfähigkeit therapeutisch nützlicher Arzneimittel der mildeste Eingriff durch die Verwaltungsbehörde gewählt werden sollte. Dies wäre gegenüber dem Widerruf oder dem Ruhen der Zulassung insgesamt eine Beschränkung des Indikationsbereichs der Zulassung, wenn dadurch die Risikosituation bewältigt und gleichzeitig die Verkehrsfähigkeit im übrigen erhalten werden kann.

Wenn es richtig ist, daß im Herbst 1983 die möglichen HIV-Folgen bei Faktor VIII-Präparaten, die nicht hepatitissicher waren, erkennbar, medizinisch-statistisch belegt und medizinisch-theoretisch zu vermuten waren[120]), dann war auf der Risikoseite der Abwägung der begründete Verdacht einer gravierenden Erkrankung und wahrscheinlich letaler Wirkungen der Erkrankung (Vermutung, daß es sich um ein Retrovirus handelt) einzustellen.

Unter diesen Annahmen wäre eine präventive Therapie der minderschweren Fälle der Hämophilie unvertretbar geworden, aber auch eine on demand-Behandlung wäre im Verhältnis zu den schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (mögliche HIV-Infektion) der nicht inaktivierten Präparate nicht mehr vertretbar gewesen. Auch im Verhältnis zu den Arzneimittelalternativen (= inaktivierte Faktor-Präparate; Behandlung mit Kryopräzipitaten, DDAVP (teilweise)[121])) war ein solches Nutzen/Risiko-Profil nicht mehr hinnehmbar, weil das vermutete Risiko-Profil der hepatitissicheren Produkte eine mindestens erheblich gesteigerte Sicherheit auch gegenüber HIV versprach. Da es schon damals Behandlungsalternativen gegeben hat, die eine angemessene Behandlung der minderschweren Fälle der Hämophilie ermöglichten (ersetzende Strategien), begründet dies zusätzlich das Negativwerden der Nutzen/Risiko-Bilanz.

Eine Behandlung der minderschweren Fälle der Hämophilie mit nicht inaktivierten Faktor VIII-Präparaten war deshalb spätestens Ende 1983 bedenklich, wenn nicht durch die zu treffende Maßnahme der Risikoabwehr eine Behandlung der Erkrankung insgesamt unmöglich gemacht worden wäre (Versorgungsproblem), so daß die Nutzen/Risiko-Abwägung nicht mehr nur durch die gravierenden Risiken bestimmt wäre, sondern auch dadurch, daß im Verhältnis zu der vermutlich zu erwartenden Zahl der Erkrankungen an AIDS die Zahl der gravierenden Schädigungen durch die unbehandelte Hämophilie einzustellen gewesen wären. Wenn es richtig ist, daß die unbehandelte minderschwere Hämophilie zwar schwere, aber im Verhältnis zum AIDS-Risiko doch tragbare Krankheitsfolgen bewirkt, die zudem durch andere Arzneimittel zu vermeiden waren, würde sich am Ergebnis der Nutzen/Risiko-Bilanz nichts ändern: Sie bliebe negativ, weil der mögliche Tod nicht in Kauf genommen werden darf, zumal dann, wenn die Versorgung zwar anfangs, aber nicht auf Dauer beeinträchtigt worden wäre. Da sich diese Problematik als grundsätzliche auch bei der schweren Hämophilie und anderen Fallkonstellationen stellt, wird sie zusammen mit dem Problem des Verhältnisses von Risikoentscheidung und ärztlicher Therapiefreiheit in diesem Kapitel unten C, II, 1, b, hh) und ii) ausführlich behandelt.

---

[117]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

[118]) Als minderschwer bezeichnet der Gutachter die leichten und mittelschweren Hämophilie-Erkrankungen, die prinzipiell keine präventive Substitutionstherapie erforderten (siehe oben C II, 1, b, aa). Prinzipiell konnten dieses Fälle „on demand" behandelt werden. Die Unterscheidung und die Art der Behandlung sind abhängig von der endogenen Aktivität an Faktor VIII.

[119]) Das BGA hat am 1. Juni 1984 erste Sicherheitsmaßnahmen angeordnet (Änderung der Packungsbeilage; Verbot der Mischung von Plasmen aus verschiedenen Herkunftsländern; Hepatitis B/Core-Test), allerdings eine Übergangsfrist bis zum 31. 12. 1984 vorgesehen. Die sofortige Vollziehung der Maßnahme wurde nicht angeordnet, so daß die eingehenden Widersprüche der pharmazeutischen Unternehmer aufschiebende Wirkung hatten. Die Chronologie der Ereignisse ist bei Brüggemeier, Staatshaftung für HIV-kontaminierte Blutprodukte — Eine juristische Fallstudie, 1994, S. 8ff. berichtet.

[120]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

[121]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

ff) Risikoabwehrpflichten hinsichtlich schwerer Hämophilie

Es ist vorauszuschicken, daß diese Risiko-Problematik der AIDS-Infizierung durch Blutprodukte nicht oder jedenfalls nicht in dem Maße aufgetreten wäre, wenn die Risikoabwehrmaßnahmen hinsichtlich Hepatitis-B/C ergriffen worden wären. Der vergleichende Blick nach Norwegen macht dies — auch jenseits der dort herrschenden Eigenversorgung — deutlich.

Im Unterschied zu den Fällen minderschwerer Hämophilie muß bei der schweren Hämophilie der Nutzen erheblich höher bewertet werden, weil die Krankheitsfolgen gravierender sind, weil Spontanblutungen häufiger auftreten. Die Risikoseite bleibt identisch. Ob dies zu einer Veränderung der Bilanz der Abwägung führt bedarf der Prüfung.

Im Rahmen der bisherigen Nutzen/Risiko-Abwägung waren ausschlaggebend für die Negativ-Bilanz einerseits die gravierenden Risiken, andererseits die Möglichkeit ihrer Vermeidung bzw. Verminderung durch therapeutische Alternativen. Dieses Ergebnis wird durch die Berücksichtigung der häufiger auftretenden schwereren Krankheitswirkungen nicht entscheidend verändert, weil die mögliche Vermeidung der gravierenden Risiken durch die therapeutischen Alternativen (inaktiviertes Präparat, Kryopräzipitate) und durch die Änderung der Therapie nach wie vor unverändert besteht. Kann man nämlich durch zusätzliche Schutzmaßnahmen die Risikoseite erheblich verbessern, dann darf die Abwägung nicht gravierende Erkrankungsfolgen und gravierende Risiken der Behandlung gegeneinander abwägen, sondern sie muß die möglichen, erreichbaren geringeren Risiken berücksichtigen und in der anschließenden Sicherheitsentscheidung durchsetzen. Die gravierenden Risiken konnten aber durch den Einsatz hepatitissicherer Präparate und von Kryopräzipitaten vermieden oder mindestens entscheidend verringert werden.

Insofern gilt hinsichtlich der Rechtsfolgen das zuvor hinsichtlich der minderschweren Form Ausgeführte. Es war das Ruhen der Zulassungen anzuordnen.

Außerdem konnte die Durchführung des Hepatitis B/Core-Tests verbindlich gemacht werden[122]). Durch den Core-Test konnten Hepatitis-Erkrankungen festgestellt werden. Da man wußte, daß AIDS-Infizierte sehr häufig eine Form der Hepatitis durchgemacht haben, konnte man positiv getestete Personen aus dem Kreis der Blutspender ausschließen und damit das AIDS-Infektionsrisiko verringern. Das BGA konnte eine solche Maßnahme (Auflage) gemäß § 28 I S. 2 AMG i. V. m. § 36 I, 2. Alt. VwVfG anordnen[123]), hätte damit allerdings nur die Fertigarzneimittelhersteller erreicht. Deshalb wäre im Rahmen der Koordinationsmöglichkeiten des Stufenplans (§ 62 — Koordinationspflicht; § 68 Nr. 2 AMG — Unterrichtungs- und Unterstützungspflicht) das BGA verpflichtet gewesen, die Länderbehörden zu unterrichten, sie zu unterstützen und die verschiedenen Maßnahmen zwischen BGA und Ländern zu koordinieren.

Darüber hinaus war es möglich, zusätzlich und in Ergänzung zum Test durch Ruhensanordnung mittelbar oder im Auflagenwege[124]) direkt eine Verringerung der Poolgröße und ein Verbot der Mischung von Plasmen aus unterschiedlichen Herkunftsländern zu erreichen[125]), was ebenfalls zu einer Risikoverringerung beigetragen hätte[126]). Diese beiden Maßnahmen hätten sehr wahrscheinlich zu einer erheblichen Verringerung des Infektionsrisikos geführt, zusammen mit dem Einsatz hepatitissicherer oder alternativer Präparate wahrscheinlich zu seinem Ausschluß. Es sei nochmals festgehalten, daß selbst ohne den Einsatz hepatitissicherer Präparate Maßnahmen zu einer erheblichen Risikoverringerung hätten ergriffen werden können und auch müssen.

Läßt man dies hypothetisch außer acht, wäre zu prüfen, ob die Krankheitsrisiken der schweren Hämophilie gegenüber den Infektionsrisiken überwiegen, damit der Nutzen der Faktor VIII-Präparate gegenüber dem Risiko mit der Konsequenz, daß die Nutzen Risiko-Bilanz positiv ausfiele, wenn keine oder jedenfalls keine ausreichenden therapeutischen Alternativen (Kryopräzipitate) zur Verfügung stünden.

Damit hängt die endgültige Bilanzierung auch bei der Bewertung der Konstellation schwere Hämophilie von der Frage der Versorgungssicherheit und vom Verhältnis zwischen Risikoabwehr und ärztlicher Therapiefreiheit ab (dazu unten C, II, 1, b, hh) und ii)).

---

[122]) Am 8. Juni 1984 durch das BGA angeordnet.

[123]) Vgl. dazu OVG Berlin v. 11. Oktober 1993, Az. OVG 5 S 41. 93 (noch unveröffentlicht), das sich mit einer Auflagenanordnung des BGA hinsichtlich HCV beschäftigt und dort den oben gewählten dogmatischen Ausgangspunkt bestätigt.

[124]) Vgl. die vorangehende Fußnote.

[125]) Am 8. Juni 1984 durch das BGA angeordnet.

[126]) Diese sicherheitsrechtliche Bewertung läuft im Prinzip parallel zur haftungsrechtlichen Bewertung des BGH im Hamburger HIV-Infektionsfall durch Blutkonserven, BGHZ 114, 284, 291 f., der dem Krankenhausträger schon im Februar 1984 strikte Auswahl- und Informationspflichten (Höchstmaß an Sorgfalt) hinsichtlich der Blutspender auferlegt: „Da eine HIV-Kontaminierung von Blutkonserven für Empfänger und ihre Kontaktpersonen mit verheerenden Konsequenzen verbunden ist und ... auch schon seinerzeit mit der Möglichkeit der Übertragung des Virus durch Bluttransfusionen gerechnet werden mußte, war das Universitätskrankenhaus E. gehalten, die Blutkonserven mit höchstmöglicher Sorgfalt zu gewinnen, um die von unerkannt HIV-kontaminierten Blutkonserven ausgehenden Gefahren auf das damals unvermeidbare Restrisiko zu beschränken. Da im Jahre 1984 noch keine brauchbare Testmethode zum Nachweis von HIV-Antikörpern im Blut zur Verfügung stand, gebot diese äußerste Sorgfalt insbesondere alle zumutbaren Maßnahmen zu ergreifen, um die Angehörigen von Risikogruppen ... von der Teilnahme an Blutspenden auszuschließen ..."

gg) Risikoabwehrpflichten hinsichtlich sonstiger Behandlungsfälle

aaa) Einsatz bei Blutprodukten zum Ausgleich von Blutverlusten (on demand)

Die Nutzen/Risiko-Bilanzierung gestaltet sich in solchen Notfällen anders als in den Fällen präventiver Behandlung der Hämophilie mit Blutprodukten. Die Gabe von Blutprodukten ist dort typischerweise vital indiziert. Das unmittelbare Todesrisiko steht dem Infizierungsrisiko gegenüber. Es geht um die einmalige, therapeutisch eng begrenzte Verabreichung von Blutprodukten im Notfall. M. E. — unter der Voraussetzung der Richtigkeit der zugrundegelegten Annahmen — muß auch hier schon im Herbst 1983 von einer negativen Bilanz gesprochen werden. Auf beiden Waagschalen steht zwar der Tod, und der Einsatz des riskanten Produkts rettet zunächst das Leben. Zu berücksichtigen ist aber auch bei dieser Abwägung, welche größere Sicherheit durch zu ergreifende und mögliche Maßnahmen erreichbar gewesen wäre. Hier ist insbesondere zu beachten, daß bei elektiven Operationen die Möglichkeit der Eigenblutspende besteht (präventive therapeutische Gefahrabwendung). Stellt man dies in Rechnung, dann war auch für die Notfallindikation die sicherheitsrechtliche Bilanz grundsätzlich negativ[127]).

bbb) Sonstiger präventiver Einsatz von Blutprodukten z. B. bei Entbindungen, spezifischen Operationen

Nach den vorangegangenen Ausführungen kann auch bei diesen Fallkonstellationen kein Zweifel an der Negativbilanz entstehen, immer vorausgesetzt, die Annahmen sind korrekt und die anschließend zu erörternden Komplexe der Versorgungssicherheit und der Therapiefreiheit verändern die Abwägung nicht nachträglich. Auch hier ist die Möglichkeit der Eigenblutspende in die Nutzen/Risiko-Abwägung einzustellen. Der präventive Einsatz riskanter Blutprodukte war im Herbst 1983 vermeidbar und zu vermeiden.

hh) Risikoabwehr und Versorgungssicherheit

Risikoabwehr darf nicht die Ursache für größere Risiken sein. Würden die erörterten Risikoabwehrmaßnahmen erhebliche Krankheitsrisiken durch eine rechtlich verursachte, faktische Unmöglichkeit der Behandlung provozieren, so müßten die Maßnahmen insgesamt oder einzelne Teile unterlassen werden. Risikoabwehr darf deshalb nicht zur Unbehandelbarkeit gravierender Erkrankungen führen, wenn prinzipiell — wenn auch riskante — Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Deshalb stellt § 1 AMG die Arzneimittelsicherheit unter den Vorbehalt der Versorgungssicherheit. Letztlich besteht der Grund für diese Aussage wiederum in einer Nutzen/Risiko-Abwägung. Nähme man die Arzneimittel mit dem Infektionsrisiko vom Markt, wäre die Behandlung aller Krankheiten oder sonstiger Situationen, in denen die Gabe von Faktor VIII-Präparaten geboten wäre, unmöglich oder stark reduziert, so daß die Risiken der Infizierung mit den zahllosen möglichen Todesfällen durch Nichtversorgung z. B. bei Operationen oder den schweren Hämophiliefällen und den unbehandelten Krankheitsfällen und ihren Folgen „aufzurechnen" wären[128]). Ein solches Szenario von Versorgungsmängeln mußte zweifellos vermieden werden[129]). Es war aber nach allen Anzeichen auch nicht zu erwarten oder mindestens war zu differenzieren.

aaa) Versorgungsunsicherheit und Inaktivierung

Die Versorgungsunsicherheitshypothese für 1983 bis 1985 hängt zuerst von der Annahme ab, daß weder Behring in der Lage gewesen sei, den sich dann schnell ergebenden, steigenden Bedarf zu decken, noch daß andere Unternehmen schnell in der Lage gewesen wären, ein eigenes oder lizensiertes Inaktivierungsverfahren zu entwickeln oder einzuführen[130]). Beides bedarf der Überprüfung.

Einerseits scheint aber Behring bei entsprechender Information oder Ankündigung erhebliche zusätzliche Produktionskapazitäten zur Verfügung gehabt zu haben, wenn nur ausreichend Blutplasma vorhanden war. Da bei entsprechenden Maßnahmen gegenüber den Zulassungsinhabern diese (zu den alten Bedingungen der Zulassung) nicht mehr produzieren durften, wäre zusätzliches Plasma am Markt verfügbar geworden, das der Verarbeitung bei Behring hätte zugeführt werden können. Der Bedarf hätte also gedeckt werden können, mindestens aber in ganz erheblichem Umfang.

Andererseits erscheint die hilflose unternehmerische Reaktion, die bei der Annahme der mangelnden Versorgung unterstellt wird, sehr unwahrscheinlich und mit den Bedingungen wettbewerblichen Wirtschaf-

---

[127]) Diese Bewertung entspricht übrigens der haftungsrechtlichen Entscheidung des BGH (PPBS) in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 4 f., der prinzipiell eine Organisationspflicht annimmt, das weniger oder nicht infektiöse Präparat im Krankenhaus vorrätig zu halten oder jedenfalls schnell zu beschaffen. Differenzierungen sind dort unter zeitlichen Aspekten und je nach Krankenhaustyp möglich.

[128]) Siehe dazu auch die haftungsrechtlichen Erörterungen unter D I, 1 a dieses Gutachtens. Ein Teil der dort zitierten Autoren kommt aus solchen Gründen damals noch zu einer positiven Nutzen/Risiko-Bilanz. Das Gutachten folgt dem nicht.

[129]) Deshalb kommen haftungsrechtlich Kullmann, Arzneimittelhaftung, S. 133, 137 f und Reinelt, VersR 1990, 565, 570 zu dem Ergebnis, daß die schädlichen Wirkungen Ende 1983 noch nicht über ein vertretbares Maß hinausgingen.

[130]) Dies war der Grund für die Einräumung einer Übergangsfrist in den Anordnungen des BGA am 8. Juni 1984. Je später solche Anordnungen erfolgen, desto weiter schiebt sich die Möglichkeit eines Versorgungs-"Notstandes" hinaus. Hätte es bereits 1981 die oben für erforderlich erachteten Risikoabwehrmaßnahmen gegeben, hätte 1983 ein Versorgungsnotstand nicht entstehen können.

tens unvereinbar. Es spricht vieles dafür, daß im Falle einer allgemeinen Anordnung der Inaktivierung seitens des BGA, die produzierenden Unternehmen in kurzer Zeit entsprechende Produkte hätten anbieten können. Bevor die Unternehmen die Produktion ganz eingestellt hätten, hätten sie sich um Lizenzen bemüht, die nach Kenntnis des Gutachters Behring auch zu geben bereit war. Es ist aber auch die Innovationskraft der Unternehmen nicht zu unterschätzen, innerhalb kürzerer Frist eigene wirksame Inaktivierungsverfahren zu entwickeln. Das behördliche Signal für alle Unternehmen, nur noch hepatitissichere Faktor-Präparate in den Verkehr zu bringen, war wohl von einigen Unternehmen sogar erwartet worden. Es wäre der Auslöser für eine sozusagen behördlich verordnete „nachstoßende Marktphase" geworden, in der der Monopolist kurzfristig hätte eingeholt werden können. Die Blutprodukte herstellenden Unternehmen waren wohl auf behördliche Anordnungen eingestellt und hätten sie zügig erfüllt. Für die heute auch in der juristischen Literatur[131]) eher vorherrschende Annahme einer längerfristigen Vorsorgungsknappheit gibt es m. E. keinen begründeten Anlaß. Sicherheitsregulierende Maßnahmen können erfahrungsgemäß auch das wettbewerbliche Verhalten der Unternehmen stimulieren. Für die umgekehrte Annahme besteht insbesondere bei solch schwerwiegenden Risikoanalysen, wie sie 1983 vorlagen, kaum eine begründete Veranlassung, weil nicht unterstellt werden kann, daß die Unternehmen nicht an der Herstellung optimaler Sicherheit in kürzester Frist interessiert gewesen wären.

Es scheint sich aber durch die Verbindung zweier Argumente 1983 eine Kommunikationsatmosphäre hergestellt zu haben, die für die gesamte weitere Entwicklung grundlegend wurde und gleichzeitig den Blick für das Machbare verstellte. Das erste war das gerade thematisierte der Versorgungsunsicherheit; das zweite war das der Unantastbarkeit der präventiven Hochdosistherapie der Hämophilie und die darin eingehende Unterstellung, daß durch behördliche Sicherheitsmaßnahmen nicht in die ärztliche Therapiefreiheit eingegriffen werden dürfe. Erst die Trennung dieser beiden Argumente klärt den Blick für die sachlichen und rechtlichen Probleme, die 1983 anzugehen waren.

Versorgungsunsicherheit, die zu einem Versorgungsnotstand geführt hätte, war — sind die unterstellten Annahmen richtig — nicht zu erwarten. Kurzfristige Engpässe der Versorgung waren möglich, hätten sich aber wahrscheinlich innerhalb kurzer Frist durch Produktionsumstellungen abbauen lassen, so daß innerhalb einer Übergangsphase — deren Zeitdauer zu klären wäre — Schwierigkeiten der Gesamtversorgung bei Beibehaltung der präventiven Hochdosistherapie sich eingestellt hätten, die aber durch eine Veränderung der Therapie (Reduzierung der präventiven und der Hochdosistherapie; dazu gleich anschließend), durch den Zugriff auf therapeutische Alternativen (DDAVP, Kryopräzipitate), durch den verstärkten Einsatz von Eigenblutspenden bei „planbaren" Operationen und möglicherweise durch eine zeitlich stufenweise Umsetzung der Sicherheitsmaßnahmen zu bewältigen waren. Es ist nämlich unzutreffend, daß die zu ergreifenden sicherheitsrechtlichen Maßnahmen sich an der herrschenden Therapievorstellung, die durch die ärztliche Therapiefreiheit gedeckt wäre, zu orientieren hätten, diese also sicherheitsrechtlich vorauszusetzen sei. Das Gegenteil ist wahr.

Hinzu kommt, daß seit 1981 mehrere inaktivierte Präparate durch das BGA zugelassen wurden, die jedenfalls das Risiko von Infektionen gegenüber den nicht inaktivierten Präparaten verminderten[132]).

Vorübergehende Versorgungsengpässe wären wahrscheinlich und mindestens teilweise auch durch eine Rangfolge der Indikationen für das hepatitissichere inaktivierte Präparat zu vermeiden oder jedenfalls zu reduzieren gewesen. Diese Rangfolge konnte mittelbar durch eine Beschränkung der Indikationsgebiete durch das BGA angeordnet werden.

bbb) Versorgungssicherheit und sonstige Risikoabwehrmaßnahmen

Die vorangehenden Ausführungen bezogen sich auf die Maßnahme der Inaktivierung der Faktor VIII-Präparate und deren Folge für die Versorgung der Bevölkerung mit Blutprodukten. Käme man zu dem Ergebnis, diese Inaktivierungsmaßnahme hätte wegen der — m. E. nicht entstehenden — Versorgungsnot und der daraus folgenden positiven Nutzen/Risiko-Bilanz für die nicht inaktivierten Faktor-Präparate nicht ergriffen werden dürfen, bleiben immer noch die Maßnahmen des Hepatitis B/Core-Tests, der Beschränkung der Poolgröße und des Verbots der Mischung von Plasmen aus unterschiedlichen Ländern. Beides hätte bei inländischem Blut zu einer Beschränkung des Angebots führen können, deren Umfang aber der Klärung bedarf. Beschränkt man nämlich die Poolgröße und testet, wird automatisch auch der Verlust von Ausgangsmaterial geringer, weil nur das infektiöse Blut ausgesondert wird.

Hinsichtlich der Verwertung importierten Blutes bedarf es unter dem Aspekt der Versorgungssicherheit ebenfalls einer weiteren Klärung. Der Widerspruch gleichzeitigen Imports und Exports von Blutprodukten löst Fragen aus. Darüber hinaus waren an das — aus Nicht-EG-Staaten — importierte Blut dieselben Anforderungen zu stellen, wie an das in Deutschland gewonnene. Dies konnte im übrigen durch die zuständigen Länderbehörden aufgrund der Koordination durch das BGA (§§ 62, 68 AMG) im Rahmen der nach § 72 AMG damals erforderlichen Einfuhrerlaubnisse (ansonsten besteht das Verbringungsverbot des § 73 I Nr. 2 AMG) durchgesetzt werden. Beachtet man dies, war wahrscheinlich nicht mit erheblichen Versorgungsengpässen zu rechnen, jedenfalls wären auch diese innerhalb einer gewissen Übergangszeit wohl beherrschbar gewesen. Dies gilt umsomehr, wenn von einer präventiven Substitu-

[131]) Siehe dazu die haftungsrechtlichen Erörterungen in Teil D I, 1a dieses Gutachtens.

[132]) Siehe oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

tionstherapie jedenfalls vorübergehend abgegangen worden wäre.

Versorgungsengpässe relevanten Umfangs wären nach alledem — sind meine Annahmen auch nur annähernd korrekt — nicht oder nur in einer gewissen Übergangsphase kürzerer Zeit entstanden, wenn man nicht von der herrschenden Therapie der Hämophilie im Jahre 1983 in Deutschland abgegangen wäre. Ob dies möglich war und gegebenenfalls auch (mittelbar)[133]) angeordnet werden konnte, wird anschließend ausgeführt.

ii) Risikoabwehr und ärztliche Therapiefreiheit

Es ist eine grundsätzliche und eine situationsbezogene rechtliche Frage zu beantworten: Darf die arzneimittelgesetzliche Risikoabwehr in die ärztliche Therapiefreiheit eingreifen (aaa) und wäre der konkrete Eingriff durch das Ergreifen der oben beschriebenen Maßnahmen rechtlich korrekt gewesen (bbb)?

aaa) Zum Verhältnis von ärztlicher Therapiefreiheit und Sicherheitsrecht

Grundsätzlich besteht die ärztliche Therapiefreiheit als Teil der ärztlichen Berufsausübungsfreiheit nach Art. 12 I GG im Rahmen der Gesetze. Die ärztliche Therapiefreiheit genießt keinen gesteigerten grundgesetzlichen Schutz, sondern ist im Rahmen der Berufsausübungsfreiheit geschützt und deshalb auch deren Beschränkungen unterworfen[134]). Eine teilweise andere Suggestion, die durch eine verbreitete standespolitische Verwendung der Begrifflichkeit ausgelöst wird[135]), ändert nichts an diesem rechtlichen Befund. Das Sicherheitsrecht und die auf ihm basierenden Maßnahmen der zuständigen Behörden begrenzen grundsätzlich die Berufsausübungsfreiheit der Ärzte[136]).

Das Zulassungs- und Nachmarktkontrollrecht des AMG regeln die Verkehrsfähigkeit für (zulassungspflichtige) Arzneimittel. Ohne Zulassung oder nach einer die Zulassung aufhebenden Anordnung (Rücknahme, Widerruf, Ruhen, Zeitablauf) oder nach einer Marktüberwachungsmaßnahme der Länder (Verbot des Inverkehrbringens, Rückruf, Sicherstellung) ist das betroffene Arzneimittel nicht mehr verkehrsfähig, darf also nicht mehr in den Verkehr gebracht werden. Adressaten dieser Regelungen sind die pharmazeutischen Unternehmer (Antragsteller), nicht die Ärzteschaft. Mittelbar sind aber auch die Ärzte betroffen, weil das Arzneimittel nicht mehr verordnet werden kann. Die ärztliche Therapiefreiheit wird also faktisch durch die sicherheitsrechtlichen Regelungen und Anordnungen begrenzt. Dennoch dürfen unter bestimmten engen Bedingungen auch nicht zugelassene Arzneimittel durch den Arzt angewendet werden: Z. B. im Rahmen klinischer Prüfungen (§ 21 II Nr. 2 AMG) oder auch im Rahmen des Heilversuchsrechts[137]). Diese Ausnahmen setzen jedoch voraus, daß im Rahmen der jeweiligen Behandlung das Arzneimittel eine positive therapeutische Bewertung durch den Arzt und die Medizinwissenschaft erfährt, also eine positive therapeutische Nutzen/Risiko-Bilanz aufweist. Arzthaftungsrechtlich dürfen Arzneimittel mit negativer Nutzen/Risiko-Bilanz durch den Arzt nicht mehr eingesetzt werden[138]). Der Arzt ist (haftungsrechtlich und standesrechtlich) zu einer therapeutischen Gefahrenvorsorge gegenüber dem Patienten verpflichtet[139]). Damit zieht das Heilversuchsrecht die Grenzen ärztlicher Behandlungsfreiheit zwar prinzipiell weiter, aber nur wenn und solange die Arzneimitteltherapie auf einer positiven Nutzen/Risiko-Bewertung fußt. Insofern besteht also eine sicherheitsrechtliche, haftungsrechtliche und standesrechtliche Deckungsgleichheit in bezug auf die zugunsten des Patienten erforderliche Gefahrenabwehr. Verfassungsrechtlich handelt es sich bei all diesen Regelungen um Berufsregelungen zum Schutze der Rechtsgüter des Patienten aus Art. 2 II 1 GG, die dadurch gerechtfertigt sind, daß sie geeignet, erforderlich und proportional erscheinen[140]). Diese Erwägungen tragen zugleich die verfassungsrechtliche Rechtfertigung nach Art. 2 III GG eines

---

[133]) Es ist richtig, daß das BGA nicht die ärztliche Therapie bestimmen darf. Das BGA kann aber die sicherheitsrechtlichen Bedingungen einer Therapie festlegen, indem es Arzneimittel nicht zuläßt oder die Zulassung kassiert. Außerdem besteht die Möglichkeit der Indikationsbeschränkung oder der Auflagenanordnung. Darüber hinaus hat das Gesundheitsministerium die Möglichkeit gemäß § 6 AMG vorzugehen. Alle diese Maßnahmen begrenzen **in der Folge** die ärztliche Therapiefreiheit, die nur im Rahmen des Sicherheitsrechts gewährleistet ist; dazu gleich anschließend.

[134]) Ausführlich dazu R. Francke, Ärztliche Berufsfreiheit und Patientenrechte — Eine Untersuchung zu den verfassungsrechtlichen Grundlagen des ärztlichen Berufsrechts, Ms. Bremen 1993 (erscheint Mitte 1994 im Enke Verlag). Siehe auch statt aller Scholz in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 12 Rn. 257, 326 m. w. N., der die Arzneivorschriften zu den typischen berufsausübungsfreiheitsregelnden Gesetzen zählt.

[135]) Zuletzt in der Anhörung am 2. März 1994 zur 5. AMG-Novelle vor dem Gesundheitsausschuß des Deutschen Bundestages durch den Vertreter der Bundesärztekammer.

[136]) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 58; Deutsch, Arztrecht, S. 346; Hart, Arzneimitteltherapie, S. 47 ff., bes. 58, 73 ff., 94 ff., 100 f.; Prütting, Bedenkliche Arzneimittel, DAZ 1987, 310; Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 77/78; vgl. BVerwG NJW 1993, 3002, 3003.

[137]) Dazu ausführlich Hart, Heilversuch, Entwicklung therapeutischer Strategien, klinische Prüfung und Humanexperiment, MedR 1994, Heft 3 mit umfassenden Nachweisen.

[138]) Hart, Arzneimitteltherapie, S. 94 f.

[139]) BGH VersR 1959, 221; Giesen, Arzthaftungsrecht, S. 31; Laufs, Arztrecht, 5. Aufl. 1993 Rn. 43; Laufs/Uhlenbruck (Hrsg.), Handbuch des Arztrechts, 1992, § 3 Rn. 16 ff., § 99 Rn. 19 ff.; BGB-RGRK-Nüßgens § 823 Anh. II Rn. 180.

[140]) Francke, Ärztliche Berufsfreiheit und Patientenrechte, S. 223 f.

Eingriffs in die abwehrrechtliche Seite der Patientengrundrechte[141]).

Es gibt keine Gefahrenabwehr zu Lasten des Patienten! Diese Aussage klingt auf den ersten Blick provokant, absurd und widersprüchlich. Die in dieser Aussage angesprochene Problematik, ist die der Nutzen/Risiko-Abwägung. Ihre negative Bilanz — Handeln der Behörden unterstellt — führt einerseits zum Schutz vor unvertretbaren Gefahren, verweigert dem Patienten und dem Arzt aber andererseits eine konkrete Arzneimitteltherapie. Diese „Therapie-Verweigerung" begründet sich aber durch die negative Bilanz! Die Schäden der Therapie sind gravierender als ihr therapeutischer Nutzen. Deshalb darf arzneimittelsicherheitsrechtlich ein Konflikt mit der berufsgrundrechtlich geschützten Therapiefreiheit der Ärzteschaft „eigentlich" gar nicht entstehen.

bbb) Der konkrete Konflikt zwischen Behandlung und Risikoabwehr

Die besondere Problematik der Faktor VIII-Behandlung der Hämophilie besteht darin, daß die oben erörterten erforderlichen Maßnahmen der Risikoabwehr die Behandlung der Erkrankung scheinbar unmöglich machen, wenn man das Versorgungsargument und das Therapiefreiheitsargument verknüpft. Die präventive Substutitionstherapie sämtlicher Hämophilie-Kranken führt zu Versorgungsengpässen oder in einigen Darstellungen zum Versorgungsnotstand und zur Nicht-Behandelbarkeit der Erkrankung und damit unweigerlich zum Tode vieler Hämophilie-Patienten, wenn und weil das Arzneimittel vom Markt genommen wird. Nur aus dieser Argumentationsvariante erwächst eine gewisse Plausibilität hinsichtlich einer unverhältnismäßig eingreifenden Beschränkung der ärztlichen Therapiefreiheit und der Patientengrundrechte aus Art. 2 II GG (Leben, körperliche Unversehrtheit). Diese Verknüpfung ist aber tatsächlich und rechtlich unzulässig. Tatsächlich führte eine — unzweifelhaft zulässige — Indikationsbeschränkung hinsichtlich der minderschweren Fälle der Hämophilie zu einer Steigerung des Angebots an Faktor-Präparaten, weil die ärztliche Nachfrage insoweit sinkt. Tatsächlich führte eine Marktzugangsbeschränkung für nicht hepatitissichere Faktor-Präparate zu einer Nachfragesteigerung für das damals einzige inaktivierte Produkt. Gleichzeitig wäre aber binnen kurzer Frist entweder eine lizensierte Produktion solcher Präparate möglich gewesen oder die betroffenen Hersteller hätten aufgrund und unter dem Druck der allgemeinverbindlichen Anordnung eigene Verfahren der Inaktivierung entwickelt. Außerdem waren therapeutische Alternativen verfügbar. Deshalb erscheint es wahrscheinlich, daß durch die erforderlichen administrativen Maßnahmen kein Versorgungsnotstand, sondern nur ein kurzfristiger Versorgungsengpaß entstanden wäre. Dieser Versorgungsengpaß wäre aber möglicherweise zu bewältigen gewesen, wenn als Folge der zulässigen Anordnungen die ärztliche Therapie der schweren Hämophilie von einer präventiven allgemeinen Substitutionstherapie auf eine Therapie „on demand" und auf das inaktivierte und andere Präparate umgestellt worden wäre, wie sie in anderen Staaten damals und heute als ärztliche erste Wahl üblich war und ist. Dies wäre umso leichter möglich gewesen, weil die Hämophilie-Behandlung in Deutschland auf wenige Zentren konzentriert war.

Diese Überlegungen bedürfen einer ex post-ex ante-Überprüfung hinsichtlich ihrer empirischen Annahmen. Es ist zu prüfen, ob aus damaliger Sicht unter der Voraussetzung, die Anordnungen wären getroffen worden, ein Versorgungsnotstand entstanden wäre, der zum Tode vieler Hämophilie-Kranker geführt hätte. Nur wenn aus damaliger Sicht die ex post-Prognose solche Folgen als wahrscheinlich erscheinen ließe, müßte man zu einer trotz AIDS-Infektionsrisiko vorübergehend noch nicht negativen Nutzen/Risiko-Bilanz kommen. Diese hätte aber lediglich zu einer gewissen, kurzen „Aufbrauchfrist" für unsichere Faktor-Präparate geführt und keinesfalls eine Untätigkeit der Bundesoberbehörde und der Länderbehörden in ihren jeweiligen Zuständigkeitsbereichen bis Juni 1984 bzw. Ende 1984 (nimmt man die Einräumung einer Übergangsfrist hinzu) legitimiert. Die Bundesoberbehörde hätte mindestens 1983 Maßnahmen für einen kürzeren späteren Zeitpunkt androhen müssen und das Stufenplanverfahren dann erneut aufnehmen oder neu beginnen müssen (der begründete Verdacht schädlicher Wirkungen bestand ja fort) mit der Maßgabe, ab einem festzusetzenden Zeitpunkt die Zulassungen für nicht hepatitissichere Faktor-Präparate zu kassieren oder ihr Ruhen anzuordnen. Dies hätte im übrigen auch zur Konsequenz gehabt, daß entweder der einzige Anbieter sich auf eine Produktionskapazitätsausweitung einstellen konnte oder die Vorbereitungen für eine lizensierte Produktion seitens der anderen Anbieter getroffen wurden. Je früher solche Maßnahmen angedroht und dann auch vollzogen worden wären, desto eher wäre der Versorgungsengpaß geschlossen worden. Ein Anhaltspunkt für den Zeitpunkt der frühestmöglichen Produktionsumstellung auf inaktivierte Verfahren kann darin bestehen, den tatsächlichen Zeitpunkt der ersten Einführung eines Inaktivierungsverfahrens durch einen Hersteller bisher nicht inaktivierter Verfahren festzustellen. Im übrigen hätte auch die Möglichkeit bestanden, die möglichen Maßnahmen der Inaktivierungsanordnung (Ruhen der Zulassungen), Core-Test-Anordnung, Vermischungsverbot und Begrenzung der Poolgröße mit Rücksicht auf mögliche Versorgungsengpässe zeitlich gestuft zu ergreifen. Man hätte also mit den letzteren beginnen und die anderen später anschließen können. Das hätte zu einer vorsorgenden Entspannung der Versorgungssituation geführt. Diese Erwägungen gelten aber nur, wenn man von einem Versorgungsnotstand hätte ausgehen müssen, was nach Ansicht des Gutachtens nicht der Fall ist.

Insgesamt geht das Gutachten also unter der Voraussetzung der Richtigkeit seiner Annahmen davon aus, daß das BGA im Herbst 1983 zu einer negativen Nutzen/Risiko-Bilanz der nicht inaktivierten Faktor-Präparate kommen mußte. Nur dann, wenn man aufgrund der zu überprüfenden tatsächlichen Umstände

---

[141]) Francke, Ärztliche Berufsfreiheit und Patientenrechte, S. 224; ebenso BVerwG NJW 1993, 3002, 3003.

zu einer noch nicht negativen Bilanz kommt, verschiebt sich der Zeitpunkt der Ergreifung von Risikoabwehrmaßnahmen, keinesfalls aber entfallen die Maßnahmen ganz. Es kann dann nur um eine kürzere „Aufbrauchfrist" der unsicheren Präparate gehen, deren Umfang durch eine rückblickende Feststellung des ersten Umstellungszeitpunktes eines bis dahin nicht inaktivierte Produkte herstellenden pharmazeutischen Unternehmers annäherungsweise festzulegen wäre.

kk) Erforderliche Maßnahmen

Sämtliche genannten Maßnahmen, die das BGA hätte ergreifen können, mußten getroffen werden. Es bestand zwischen Widerruf, Ruhensanordnung, Zulassungsbeschränkung und Auflagenanordnung — sofern sie miteinander konkurrieren — nur ein Auswahlermessen, keinesfalls aber ein Entschließungsermessen. § 30 I AMG gewährt kein Entschließungs-, sondern nur ein Auswahlermessen zwischen den mehreren zur Wahl stehenden gleichermaßen geeigneten Möglichkeiten. Das Verhältnismäßigkeitsprinzip verringert die Wahlmöglichkeiten zusätzlich. Nach Ansicht des Gutachters mußte ein Ruhen der Zulassung, mindestens mußten entsprechende Auflagen angeordnet werden. Wegen der hohen Gefahren für das Leben und die Gesundheit einer unbestimmten Zahl von Menschen und der Bevölkerung insgesamt mußten die erörterten Maßnahmen getroffen werden. Sie standen nicht im Entscheidungsermessen der Bundesoberbehörde.

Insgesamt ist also festzuhalten, daß — unter der Voraussetzung der Richtigkeit der tatsächlichen und medizinischen Annahmen — folgende Maßnahmen 1981 bzw. im Herbst 1983 durch das BGA zu ergreifen waren:

— Hinsichtlich HBV/HCV: Ruhen der Zulassungen, mindestens nachträgliche Auflage der Inaktivierung;

— hinsichtlich minderschwerer Hämophilie: Ruhen der Zulassungen, mindestens nachträgliche Auflagen der Inaktivierung, des Verbots der Mischung von Plasmen verschiedener Herkunft, der Begrenzung der Poolgröße und der Einführung des Hepatitis B/Core-Tests;

— hinsichtlich der schweren Hämophilie: Ruhen der Zulassungen, mindestens nachträgliche Auflagen im zuvor angegebenen Umfang;

— hinsichtlich anderer Indikationen: Ruhen der Zulassungen oder Indikationsbeschränkungen.

ll) Sofortvollzug

Gemäß § 30 III S. 2 AMG sind die Maßnahmen, die auf § 25 II Nr. 5 AMG beruhen, kraft Gesetzes sofort vollziehbar, so daß der Widerruf keine aufschiebende Wirkung herstellt, sondern die aufschiebende Wirkung erst wieder durch das Gericht nach § 80 V VwGO hergestellt werden kann. Diese gesetzliche Anordnung des Sofortvollzugs ist aber erst durch die 2. AMG-Novelle 1986 eingefügt worden. Davor konnte das BGA den Sofortvollzug gemäß § 80 II Nr. 4 VwGO anordnen. Diese Entscheidung war eine Ermessensentscheidung. Unter den Bedingungen gravierender Gesundheitsgefährdungen, also bei Gefahr im Verzuge, reduzierte sich dieses Ermessen, und das BGA mußte den Sofortvollzug anordnen, um die Ausbreitung der Gefahren zu verhindern. Der Sofortvollzug lag im öffentlichen Interesse.

2. Maßnahmen der Länder zur Risikoabwehr

In vergleichbarer Weise wie die Bundesoberbehörde waren nach den Erkenntnissen des Stufenplanverfahrens im Herbst 1983 die zuständigen Länderbehörden zu risikoabwehrenden Maßnahmen gemäß § 69 I S. 2 Nr. 4 AMG verpflichtet. Diese Regelung entspricht in ihren Voraussetzungen § 25 II Nr. 5 AMG[142]). Entgegen dem Wortlaut von § 69 I S. 1 AMG („treffen") besteht aber grundsätzlich sowohl ein Entschließungs- wie auch ein Auswahlermessen hinsichtlich der möglichen zu ergreifenden Maßnahmen[143]). Dieses Ermessen reduziert sich aber im Einzelfall, wenn Gefahren für die private oder öffentliche Gesundheit bestehen oder/und Gefahr im Verzuge ist. In solchen Fällen ist nur noch die eingreifende und gefahrbeseitigende oder -mindernde Maßnahme als rechtmäßige Ermessensausübung zu qualifizieren[144]).

Deshalb muß — ohne daß hier eine genauere Prüfung erfolgen soll — davon ausgegangen werden, daß die zuständigen Länderbehörden zu entsprechenden risikoabwehrenden Anordnungen Ende 1983 verpflichtet gewesen wären. Daß das BGA damals keine Anordnungen getroffen hat, verändert möglicherweise die staatshaftungsrechtliche (Verschulden), nicht aber die sicherheitsrechtliche Situation. Die Verpflichtungen der zuständigen Länderbehörden und der Bundesoberbehörde zur Risikoabwehr bestehen selbständig nebeneinander.

---

[142]) Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 153f.

[143]) Kloesel/Cyran, AMG § 69 Anm. 4; Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 61.

[144]) Ramsauer, Die staatliche Ordnung, S. 61.

III. Pflichten der Ärzte und Ärzteorganisationen

Sicherheitsrechtliche Verpflichtungen der Ärzte oder ihrer Organisationen aus dem AMG bestehen nicht. Das AMG regelt den Verkehr mit Arzneimitteln, aber Ärzte bringen Arzneimittel nicht in den Verkehr[145]. Insofern sind Ärzte nicht die Adressaten arzneimittelgesetzlicher Pflichten[146].

Berufsrechtlich ist der Arzt gemäß § 24 VII MBOÄ verpflichtet,

„ihm aus seiner Verordnungstätigkeit bekanntwerdende unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen."

Auf den Inhalt und Umfang dieser Verpflichtung geht das Gutachten nicht ein. Es erscheint aber rechtspolitisch sinnvoll, über eine sicherheitsrechtliche, also arzneimittelgesetzliche Verpflichtung zur Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen nachzudenken, weil die Vermutung begründet ist, daß eine solche öffentlichrechtliche Festlegung der Verpflichtung höhere Aufmerksamkeit auszulösen vermag, als dies das Standesrecht bisher getan hat.

Die haftungsrechtlichen Verpflichtungen der Ärzte behandelt dieses Gutachten unter D II.

[145]) H. M.; vgl. auch Pabel, Sind Verkehrsverbote nach dem Arzneimittelgesetz auch Anwendungsverbote für den behandelnden Arzt?, NJW 1989, 759ff. (soweit nicht Herstellung, Abgabe oder deren Vorbereitung durch den Arzt); a. A. OVG Münster NJW 1989, 792. Siehe oben B III.

[146]) So auch Hohm, Arzneimittelsicherheit, S. 296f., der eine arzneimittelgesetzliche Mitwirkungsregelung für die Ärzte in der Nachmarktkontrolle vorschlägt, S. 301f.

D. Haftungsrecht

Das Haftungsrecht für Arzneimittelschäden kennt unterschiedliche Haftungsregime: Die arzneimittelgesetzliche Gefährdungshaftung; die Gefährdungshaftung nach dem Produkthaftungsgesetz[1]) (Produkthaftung); die deliktische Verschuldenshaftung als Unternehmens- (Produzentenhaftung) und als mittelbare Staatshaftung; die deliktische Verschuldenshaftung und die Vertragshaftung der Ärzte (Arzthaftung). Da das ProdHaftG erst am 1. 1. 1990 in Kraft trat und die zu beurteilenden Sachverhalte zeitlich weit früher liegen, behandelt das Gutachten diesen Haftungsgrund nicht. Dasselbe gilt aus praktischen Gründen für die vertragliche Arzthaftung.

Die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers bzw. Herstellers für Arzneimittelschäden kann sich aus §§ 84ff. AMG und aus §§ 823ff. BGB ergeben. Gefährdungshaftung und Verschuldenshaftung konkurrieren. Der Sache nach sind die Unterschiede zwischen der Verschuldens- und der verschuldensunabhängigen Haftung gering. Sie beziehen sich im wesentlichen auf Entwicklungsfehler, die nur durch die Gefährdungshaftung nach dem AMG voll gedeckt sind, und auf die Beweislastverteilung, die bei der deliktischen Haftung für Konstruktions-, Fabrikations- und (primäre) Instruktionsfehler für den Geschädigten prinzipiell günstiger ist, als bei der verschuldensunabhängigen Haftung. Mit der Einführung der Produktbeobachtungspflicht durch die Rechtsprechung[2]) ist die Schutzlücke in der deliktischen Produzentenhaftung bei Entwicklungsfehlern nahezu geschlossen worden: Sekundäre Instruktionspflichten und Rückrufpflichten des Arzneimittelherstellers greifen insbesondere bei sich im Nachmarkt offenbarenden Entwicklungsfehlern, teilweise auch bei Konstruktionsfehlern ein[3]). Auf der Rechtsfolgenseite sind nur deliktische Ansprüche schmerzensgeldbewehrt, während die verschuldensunabhängige Haftung zusätzlich einschränkend mit Haftungshöchstsummen ausgestattet ist. Deshalb ist die deliktische Produzentenhaftung für den Geschädigten nach wie vor von großer Wichtigkeit.

Die HIV-Infektionsgefahr durch Blutarzneimittel ist anfangs als Entwicklungsfehler zu qualifizieren, dann

[1]) § 15 I ProdHaftG schließt zwar die Anwendung des Gesetzes auf Schäden durch zulassungspflichtige Arzneimittel aus. Diese Regelung ist jedoch durch Art. 13 I der Produkthaftungsrichtlinie 85/374/EWG nicht gedeckt und deshalb EG-rechtswidrig; siehe Hart/Reich, Integration, S. 126 (Rn. 70), 154f (Rn. 86). Daraus ergeben sich für das Gutachten keine Folgen, weil die zu beurteilenden Sachverhalte weit vor der Umsetzungsfrist liegen, die die Richtlinie eingeräumt hatte.

[2]) BGHZ 80, 186; 80, 199 — Apfelschorf I und II (Derosal/Benomyl).

[3]) Vgl. auch BGHZ 104, 323 — Limonadenflasche; 105, 346 — Fischfutter; BGH NJW 1990, 906 — Pferdeboxen; vgl. auch die strafrechtliche Parallele BGH NJW 1990, 2560 — Lederspray.

Produktbeobachtungsfehler, d. h. Nicht-Erfüllung der entsprechenden Reaktionspflichten, später zum Konstruktionsfehler geworden, möglicherweise dann in Einzelfällen ein Fabrikationsfehler gewesen[4]). Die Gefahr war anfangs nach dem Stande von Wissenschaft und Technik unvermeidbar, dann — nachdem Inaktivierungsverfahren und der HIV-Test bereitstanden — vermeidbar. Der HIV-Infektionsgefahr geht die HBV/HCV-Infektionsgefahr voraus. Der Weg ist derselbe: Am Anfang Entwicklungsfehler, dann Produktbeobachtungsfehler, d. h. Nicht-Erfüllung der entsprechenden Reaktionspflichten, später Konstruktionsfehler[5]). Die HIV-Infektionen wären mit großer Wahrscheinlichkeit durch hepatitissichere Präparate vermieden, jedenfalls erheblich reduziert worden. Beide Sachverhalte und ihr Zusammenhang bilden den Gegenstand der folgenden Erörterungen. Sie sind gleichzeitig die primäre Grundlage der sekundären Staatshaftung. Dazwischen steht die Haftung von Ärzten für die fehlerhafte Anwendung unsicherer Arzneimittel. Produkt- bzw. Produzentenhaftung (I), deliktische Arzthaftung (II) und Staatshaftung (III) werden in den nächsten Abschnitten behandelt und zwar zunächst nur hinsichtlich der jeweiligen Pflichten und ihrer Verletzung durch die Akteure. Im Rahmen der Staatshaftung werden die Amtspflichten des BGA (1), ihr Drittbezug (2) und lediglich knapp die der Länderbehörden (3) dargestellt. Die übrigen Tatbestandselemente der Haftung werden unter IV in diesem Kapitel behandelt.

I. Haftungsrechtliche Pflichten der Unternehmen

Zu unterscheiden sind die arzneimittelgesetzliche Gefährdungshaftung (1) und die deliktische Produzentenhaftung (2), die weitgehend richterrechtlich entwickelt wurde. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß es in diesen Abschnitten nur um das jeweilige Pflichtengefüge geht.

1. Arzneimittelgesetzliche Gefährdungshaftung

Gemäß § 84 S. 1 AMG (allgemeine Anspruchsvoraussetzungen) ist der pharmazeutische Unternehmer, der das Arzneimittel im Geltungsbereich dieses Gesetzes in den Verkehr gebracht hat, verpflichtet, dem Verletzten den daraus entstandenen Schaden zu ersetzen, wenn

> „infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das im Geltungsbereich dieses Gesetzes an den Verbraucher abgegeben wurde und der Pflicht zur Zulassung unterliegt . . ., ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt"

wird. Zum Begriff des pharmazeutischen Unternehmers, der Abgabe, des zulassungspflichtigen Arzneimittels und des Inverkehrbringens sei auf die allgemeinen Ausführungen in Teil B dieses Gutachtens verwiesen. Sie sind im vorliegenden Zusammenhang unproblematisch.

Ein Schadensersatzanspruch besteht gemäß § 84 S. 2 AMG nur (spezielle Anspruchsvoraussetzungen), wenn

> „1. das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen und ihre Ursache im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung haben oder
>
> 2. der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung oder Gebrauchsinformation eingetreten ist."[6])

Nr. 1 umfaßt die sog. Entwicklungs-, Konstruktions- („im Bereich der Entwicklung") und Fabrikationsfehler („im Bereich der Herstellung")[7]), während Nr. 2 die sog. (primären) Instruktionsfehler behandelt. Sekundäre Instruktionsfehler, die sich auf die Verletzung von Markt- und Produktbeobachtungspflichten nach Inverkehrbringen des Produkts beziehen, werden durch die Nr. 1 des Tatbestandes ebenfalls umfaßt, weil diese Pflichten dynamisiert sind und sich nach dem jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens richtet[8]). Diese in der verschuldensabhängigen Haftung entwickelten Pflichten dienen dort dazu, den ansonsten nicht einbezogenen Entwicklungsfehler („bei aller Sorgfalt nicht vermeidbar") in die Produzentenhaftung des § 823 I BGB berücksichtigen zu können[9]).

---

[4]) Diese Begriffsdifferenzierung stammt aus der verschuldensabhängigen Produzentenhaftung nach § 823 I BGB. Im Rahmen der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung wird einerseits nach Entwicklung/Herstellung, andererseits nach Instruktion unterschieden. Alle im Text genannten Fehlertypen fallen unter den Begriff der Entwicklung/Herstellung i. S. v. § 84 S2 Nr. 1 AMG.

[5]) Selbstverständlich können diese Fehlertypen auch kumulativ vorliegen. Das hängt von der jeweiligen Konstellation des Einzelfalls ab.

[6]) Durch die Zweite AMG-Novelle 1986 wurde in Ziff. 2 nach „Kennzeichnung" zusätzlich der Begriff der „Fachinformation" eingefügt.

[7]) Statt aller Vogel, Die Produkthaftung des Arzneimittelherstellers nach schweizerischem und deutschem Recht, 1991, S. 129, 136 ff.

[8]) Dazu unten b.

[9]) Brüggemeier, Deliktsrecht, 1986, Rn. 561 ff.; Hart u. a., Das Recht des Arzneimittelmarktes, S. 160; siehe auch Deutsch, Arztrecht, S. 421 ff.

a) Fehler im Bereich der Entwicklung oder Herstellung

Sowohl bei den Infektionsrisiken der Blutprodukte bezüglich HBV/HCV wie HIV handelt es sich anfangs, d. h. jedenfalls vor 1981 (erstes inaktiviertes Produkt), um typische Entwicklungsrisiken im Sinne von § 84 S. 2 Ziff. 1 AMG[10]). Entwicklungsrisiken sind solche, die nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zum Zeitpunkt des ersten Inverkehrbringens weder vermeidbar noch vorhersehbar sind[11]). Das war für HBV/HCV-riskante Blutprodukte (Faktor VIII[12])) bis spätestens zum Zeitpunkt der ersten Zulassung eines inaktivierten, hepatitissicheren Präparats der Fall. Nach diesem Zeitpunkt handelt es sich um ein Risiko im Bereich der Konstruktion, da das Risiko seit 1981 beherrschbar war, jedenfalls die Inaktivierung das Risiko einer Hepatitisinfektion erheblich reduzierte.

Das Risiko wird arzneimittelhaftungsrechtlich aber erst zum Fehler, wenn die Nutzen/Risiko-Abwägung zu einer negativen Bilanz führt, die schädlichen Wirkungen also nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft unvertretbar sind. Dabei sind haftungsrechtlich alle zum Beurteilungszeitpunkt bekannten schädlichen Wirkungen zu berücksichtigen, während für den Maßstab der Bilanzierung auf den Zeitpunkt des Inverkehrbringens abzustellen ist[13]).

Das Merkmal der „Vertretbarkeit" in § 84 S. 2 Nr. 1 AMG stimmt prinzipiell überein[14]) mit dem entsprechenden in § 5 II und § 25 II Nr. 5 AMG[15]). Die haftungsrechtlich erforderliche Nutzen/Risiko-Abwägung ist deshalb weitgehend[16]) identisch mit der sicherheitsrechtlich geforderten. Deshalb ist auch gefährdungshaftungsrechtlich ein nicht mehr dem erreichten Stand des Sicherheitsniveaus entsprechendes Produkt wegen einer negativ gewordenen Nutzen/Risiko-Bilanz fehlerhaft[17]). Dabei ist es gleichgültig, ob sich die Negativ-Bilanz aufgrund neuer Erkenntnisse über die Risikoeigenschaften dieses Produkts (absolute Bedenklichkeit) ergibt oder aufgrund einer vergleichenden Bewertung mit neu auf den Markt gekommenen Arzneimitteln erheblich verbesserter Nutzen/Risiko-Bilanz (relative Bedenklichkeit). Diese Ansicht hat der BGH in seiner PP-Entscheidung vom 11. Dezember 1990 bestätigt[18]). Wegen des unterschiedlichen Zeitpunkts der Kenntnis der schädlichen Wirkungen im Rahmen der sicherheitsrechtlichen und haftungsrechtlichen Bilanzierung muß diese haftungsrechtlich hinsichtlich des HIV-Risikos sogar deutlich negativer ausfallen, weil man zum Zeitpunkt der sicherheitsrechtlichen Abwägung noch nicht sicher wußte, daß es sich beim HIV um ein Retrovirus handelte. Auf die in Kapitel C II, 1, b gefundenen Nutzen/Risiko-Bewertungen kann deshalb unter Beachtung dieses verschärfenden Aspekts uneingeschränkt verwiesen werden.

Damit waren

— seit 1981 alle hepatitis-unsicheren Blutpräparate haftungsrechtlich fehlerhaft, weil die Nutzen/Risiko-Bilanz negativ war.

---

[10]) Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, in: Damm/Hart (Hrsg.), Rechtliche Regulierung von Gesundheitsrisiken, S. 133, 136; Schmidt-Salzer, Produkthaftung, Bd. III/1: Deliktsrecht 1. Teil, 2. Aufl. 1990, Rdnr. 4. 1138 spricht von einem Entwicklungsrisiko und gleichzeitig einer Entwicklungslücke.

[11]) Allgemein Brüggemeier, Deliktsrecht, Rn. 546ff.; Schmidt-Salzer, Produkthaftung, Bd. III/1, Rdnr. 4. 1103ff.; Sander, AMG § 84 Erl. 14; siehe zur Bedeutung dieses Tatbestandsmerkmals auch Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 32.

[12]) Die Lage bei Faktor IX-Produkten ist insofern anders, als durch das chemisch inaktivierte PP eine jedenfalls ungefährlichere Behandlungsalternative schon vor 1980 zur Verfügung stand. Insofern muß man bei den nicht inaktivierten Faktor IX-Produkten wohl seit diesem Zeitpunkt von einem Konstruktionsfehler sprechen, also einem Fehler, der seine Herkunft im Bereich der Herstellung hat.

[13]) H. M.; Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 33 m. w. N; Reinelt, Zur Haftung des Arzneimittelherstellers für die Übertragung von Viren durch Blutprodukte, VersR 1990, 565, 568f.; Sieger, Probleme der. Nutzen/Risiko-Abwägung des § 84 AMG, VersR 1989, 1014, 1016ff. mit präziser Kritik der abweichenden Ansicht von Weitnauer, Arzt- und Arzneimittelrecht, 1977, S. 100, 133 und ders., Die Produkthaftung für Arzneimittel, PharmInd 1978, 425ff. Auch für die Frage der möglichen gefahrbeseitigenden oder -mindernden Gegenmaßnahmen muß auf den Zeitpunkt des Inverkehrbringens abgestellt werden, so korrekt Reinelt, Zur Haftung, VersR 1990, 565, 569. Auch Deutsch, Arztrecht, S. 423 hat sich dieser Meinung inzwischen angeschlossen.

[14]) Zu unterscheiden sind allerdings die Anforderungen an die Kausalbeziehung zwischen Arzneimitteleinnahme und Auftreten der schädlichen Wirkungen. Im Rahmen des Haftungsrechts wird der „begründete Verdacht" des Sicherheitsrechts durch eine „mit an Sicherheit grenzende Wahrscheinlichkeit" der Verursachung ersetzt.

[15]) Hart u. a., Recht, S. 159f.; Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 136.

[16]) Bei der vorgenommenen sicherheitsrechtlichen Abwägung wurde hinsichtlich der Erkenntnisse der Risiken und ihrer Vermeidung auf den Zeitpunkt 1981 bzw. 1983 abgestellt. Bezieht man, wie gerade ausgeführt, das Wissen um die Schädlichkeit zum Zeitpunkt der haftungsrechtlichen Beurteilung in die Nutzen/Risiko-Abwägung ein, dann weiß man, daß es sich beim HIV um ein Retrovirus handelt. Dies hat zur Konsequenz, daß die Bilanz noch deutlicher negativ wird! Zum Kausalitätsproblem siehe unten D IV 1, a, cc.

[17]) So grundsätzlich auch Kullmann, Höchstrichterliche Rechtsprechung, S. 124. Auf diese Art und Weise wird wegen der Haftung für Entwicklungsfehler in § 84 S. 2 AMG auch die marktvergleichende Bewertung von Nutzen und Risiken integriert.

[18]) BGH Az. VI ZR 151/90, abgedruckt in Sander, Entscheidungen zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, bes. S. 4f.; es wird dort auch die Möglichkeit eines Organisationsverschuldens diskutiert, weil das Krankenhaus zum Zeitpunkt der Behandlung das Hepatitis-sichere Präparat nicht vorrätig hatte. Es handelte sich um eine Bruchoperation, bei der die infolge einer anderen Erkrankung des Patienten herabgesetzte Blutgerinnungsfähigkeit durch PP kompensiert wurde. Dieses Präparat war aber nicht Hepatitis-sicher. Die Entscheidung erging zwar im Rahmen einer arztrechtlichen Behandlungsfehlerhaftung. Ihre prinzipiellen Bewertungen sind jedoch — zumal auf die Gefährdungshaftung des § 84 AMG — übertragbar, weil auch im Rahmen der Behandlungsfehlerhaftung bei ärztlicher Arzneimittelverwendung eine therapeutische Nutzen/Risiko-Bewertung zu erfolgen hat (siehe dazu auch unten D II, 1).

— Darüber hinaus waren alle nicht inaktivierten Blutpräparate hinsichtlich des AIDS-Risikos seit Herbst 1983 unvertretbar i.S.v. § 84 S. 2 Nr. 1 AMG geworden.

Nach diesen Zeitpunkten durch pharmazeutische Unternehmer in den Verkehr gebrachte Blutpräparate, die nicht hepatitissicher waren, waren gefährdungshaftungsrechtlich fehlerhaft und jede kausal auf dem Fehler beruhende Verletzung geschützter Rechtsgüter löst — unter der Voraussetzung des Vorliegens der übrigen Tatbestandsmerkmale — Schadensersatzansprüche aus. Zu diesem Ergebnis kommt auch Brüggemeier in seiner Studie „Staatshaftung für HIV-kontaminierte Blutpräparate"[19]).

Es ist auf einen Aspekt aufmerksam zu machen, der nach m.E. bisher nicht beachtet worden ist. Wenn nicht hepatitissichere Blutprodukte schon 1981 sicherheitsrechtlich vom Markt genommen werden mußten und haftungsrechtlich fehlerhaft waren, dann war die Unterlassung der Rücknahme vom Markt kausal für die Rechtsgutsverletzungen und Schäden, die später durch die HIV-kontaminierten Blutprodukte ausgelöst wurden. Die HIV-Infektionen wären mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit vermieden worden, wären nur noch hepatitissichere Präparate auf den Markt gekommen. Im Schutzbereich der Gefährdungshaftung[20]) liegende kausale Verletzungen begründen die Haftung, auch wenn die Schäden nicht adäquat kausal entstehen[21]). Insofern gibt es zwei unterschiedliche Haftungsbegründungen für die Haftung bei HIV-Infektionen durch nicht inaktivierte kontaminierte Blutarzneimittel.

Die hier vertretene haftungsrechtliche Bewertung hinsichtlich des AIDS-Risikos wird von verschiedenen Autoren in der juristischen Literatur nicht geteilt. Deutsch[22]), Kullmann[23]), Reinelt[24]), Schmidt-Salzer[25]) und wohl auch Sieger[26]) kommen aus unterschiedlichen Gründen zu einem fehlerverneinenden Ergebnis. In erster Linie sind tatsächliche Gründe bei der Abwägung von Bedeutung. Wer die Versorgungssituation „für die erste Zeit nach dem Erkennen der Infektionsgefahr" (Deutsch, Kullmann, Reinelt) als „Versorgungsnotstand" bewertet, wenn die Blutprodukte also vom Markt genommen worden wären, kommt jedenfalls für diese Zeit zu einer (noch) positiven Bilanz. Das Gutachten hat dargelegt, warum es dieser Sicht nicht folgt. Es muß darauf hingewiesen werden, daß die genannten Autoren die Problematik von HBV/HCV nicht oder nicht mit ausreichender Tatsachenbasis berücksichtigen (konnten). Kullmann[27]) kommt hinsichtlich der nicht inaktivierten und der Produkte aus großen Pools je nach den tatsächlichen Voraussetzungen der Versorgungssituation zu einer negativen Bilanz, wenn durch verbrauchsbeschränkende Maßnahmen oder alternative Therapiemöglichkeiten die Nachfrage gesenkt und daher hepatitissichere Präparate eingesetzt werden konnten, bestimmt diesen Zeitpunkt aber nicht genauer. Nicht gefolgt werden kann Deutsch[28]), wenn er schon rechtlich in Frage stellt, ob die in Rede stehenden schädlichen Wirkungen ihren Ursprung im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung i.S.v. § 84 S. 2 Nr. 1 AMG hätten. Es war gerade die Absicht des Gesetzgebers des AMG-Haftungsrechts, in Zukunft Contergan-vergleichbare Arzneimittelkatastrophen wenigstens haftungsrechtlich für die Geschädigten erträglich zu gestalten[29]). § 84 S. 2 Nr. 1 AMG sollte alle Entwicklungs-, Konstruktions- und Fabrikationsfehler erfassen und nur solche Fehler ausschließen, die nach dem Inverkehrbringen entstanden[30]).

Rechtlich wird teilweise argumentiert, daß die sog. „Entwicklungslücke" nicht in den Schutzbereich der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung falle, sondern nur unter dem Gesichtspunkt der Produkt-

[19]) Eine juristische Fallstudie, 1994. Es setzt den Zeitpunkt der Amtspflichtverletzung schon Ende 1982 an. Für die Problematik bezahlter Blutspenden als erhöhtes Risiko siehe mit vergleichbaren Ergebnissen Eichholz, Die Bedeutung der arzneimittelrechtlichen Produkthaftung für das Blutspenden und den Vertrieb von Blutkonserven, NJW 1991, 732ff.

[20]) Das ist bei Verkehrspflichten im Prinzip gleich, nur bestehen diese im Rahmen einer verschuldensabhängigen Haftung.

[21]) Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 19; BGHZ 79, 259, 263.

[22]) Arztrecht, S. 425; Haftungsprobleme für HIV-Infektionen bei Bluttransfusionen, Blutzubereitungen und Impfversuchen, Medizin, Mensch und Gesellschaft 14 (1989), 13ff.

[23]) Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 137ff. Bei dem hier angenommenen Sachverhalt würde allerdings auch Kullmann zur Haftungsbejahung kommen.

[24]) Zur Haftung des Arzneimittelherstellers für die Übertragung von Viren durch Blutprodukte, VersR 1990, 565ff.

[25]) Produkthaftung, Bd. III/1, Rdnr. 4. 1138.

[26]) Probleme der Nutzen-Risiko-Abwägung des § 84 AMG, VersR 1989, 1014ff. Sieger behandelt allerdings keine konkreten, sondern nur modelltypische, nach dogmatischen Merkmalen unterschiedene Fallkonstellationen, deren letzte allerdings wohl auf die Behandlung von Hämophilie mit Faktor-Präparaten zugeschnitten ist (S. 1020). Da die Modellierung mit den Annahmen dieses Gutachtens nicht übereinstimmt, kann man Sieger eigentlich nicht in die Reihe der Ablehnungsstimmen einordnen.

[27]) Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 138f.

[28]) Arztrecht, S. 425.

[29]) Vgl. dazu mit umfassenden Hinweisen Beyer, Grenzen der Arzneimittelhaftung — dargestellt am Beispiel des Contergan-Falles, 1989, S. 290ff., bes. 295ff.; Vogel, Die Produkthaftung, S. 136f.; Vogeler, Die speziellen Haftungsvoraussetzungen des § 84 Satz 2 AMG, MedR 1984, 132, 134.

[30]) Als Beispiel werden häufig Lagerungsschäden angeführt; vgl. insgesamt Etmer/Bolck, AMG § 84 Anm. 5a, bb; Kloesel/Cyran, AMG § 84 Anm. 12; Wartensleben, Erfahrungen aus der juristischen Auseinandersetzung mit Arzneimittelschadensfällen, in: Arzneimittelprobleme in Deutschland und Japan, Deutsch-Japanisches Arzneimittelsymposium, 1980, S. 73, 77; Wolter, Die Haftungsregelung des neuen Arzneimittelgesetzes, DB 1976, 2001, 2003f.

beobachtungspflicht im Rahmen der verschuldenabhängigen Haftung berücksichtigt werden könne[31]). Bei der Entwicklungslücke handelt es sich um Fallkonstellationen, bei denen später auf den Markt kommende Arzneimittel im selben Indikationsbereich eine entscheidend positivere Nutzen/Risiko-Bilanz aufweisen mit der Folge, daß die Bilanz der vorhandenen „Alt"-Arzneimittel negativ wird (relative Bedenklichkeit). Sicherheitsrechtlich ist diese Problematik oben unter C II, 1, b, bb behandelt worden. Haftungsrechtlich kann nichts anderes gelten[32]). Es muß von vornherein ein Mißverständnis ausgeräumt werden, das bei den die Haftung ablehnenden Autoren häufig vorkommt[33]): Es geht nicht um eine Haftung für das „ältere" Arzneimittel, sondern um die Haftung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, dessen Nutzen/Risiko-Bilanz durch neuere Erkenntnisse negativ geworden ist und zwar ab diesem Zeitpunkt. Es wird also keinesfalls eine rückwirkende Haftung begründet. Entscheidend für § 84 S. 2 Nr. 1 AMG ist, ob das Arzneimittel bedenklich ist. Ist es bedenklich, wird gehaftet. Aus welchem (zusätzlichen) Grund die Bedenklichkeit eintritt, also die Nutzen/Risiko-Bilanz negativ wird, interessiert das Gesetz nicht, solange die Bedenklichkeit aus den Bereichen der Entwicklung oder Herstellung resultiert. Es geht insoweit auch um den haftungsrechtlichen Schutz des geschädigten Patienten bei einer Steigerung des Niveaus der Arzneimittelsicherheit, die durch Produktinnovationen einzelner Hersteller ausgelöst wird. Sicherheitsrecht und Haftungsrecht verfolgen gemeinsam und übereinstimmend den Zweck der Arzneimittelsicherheit (§ 1 AMG), der durch den Begriff der Bedenklichkeit auf der Grundlage von § 5 II AMG präzisiert wird. Jede Bedenklichkeit muß deshalb die Haftung auslösen; das Gesetz verbietet die haftungsrechtliche Relativierung des Bedenklichkeitsbegriffs und damit der Zielsetzung der Arzneimittelsicherheit. Systematisch ist ein Argument unvertretbar, das aus der Entwicklungsfehler einbeziehenden Gefährdungshaftung auf die Verschuldenshaftung verweist, welche die Produktbeobachtungspflichten gerade entwickelt hat, um den Entwicklungsfehler in die Verschuldenshaftung integrieren zu können. Sicherheitsrechtlich gibt es zu dieser Position keine Gegenstimmen; arzneimittelhaftungsrechtlich gibt es keine tragfähigen Begründungen für die Beschränkung der Haftung.

[31]) Schmidt-Salzer, Produkthaftung, Bd. III/1, Rdnr. 4. 1138; Vogel, Die Produkthaftung, S. 137f., 254; a. A. Deutsch, Das Arzneimittelrecht im Haftungssystem, VersR 1979, 685, 687; Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 139; Hart/Reich, Integration, S. 134 (Rn. 75) für die Produkthaftungsrichtlinie.

[32]) Siehe Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 139f.; es sei auch hier nochmals auf die Parallel-Entscheidung des BGH zur ärztlichen Behandlungsfehlerhaftung hingewiesen; BGH in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7. Daß es sich dort um eine verschuldensabhängige Haftung im Gegensatz zur hiesigen Gefährdungshaftung handelt, verstärkt nur das Argument: Wenn dies schon dort gilt, muß es erst recht hier gelten.

[33]) Vogel, Die Produkthaftung, S. 137f.

Aus diesen Gründen kann auch der Entscheidung des LG Kleve[34]) nicht zugestimmt werden. Es ist unzutreffend[35]), wenn das LG meint, die AMG-Haftung greife nicht ein, wenn Abwehrmaßnahmen gegen AIDS unmöglich waren. Die sicherheitsrechtliche Unvertretbarkeit ist nicht abhängig von Gegenmaßnahmen, sondern eine Folge einer negativen Nutzen/Risiko-Bilanz. Das Arzneimittel muß unter diesen Voraussetzungen vom Markt genommen werden. Etwas anderes kann nur dann gelten, wenn es sich um das einzige Arzneimittel im Indikationsbereich handelt und die Krankheit schwerwiegende Folgen für den Patienten hat; dann kann die Nutzen/Risiko-Abwägung positiv ausfallen bis zu dem Zeitpunkt, zu dem risikobeseitigende oder -minimierende Maßnahmen möglich sind. Das LG geht allerdings auch hinsichtlich dieser Nutzen/Risiko-Abwägung von einem anderen Sachverhalt aus und kommt deshalb zu einem anderen Ergebnis.

Jeder Einsatz eines Hepatitis-unsicheren Blutprodukts war spätestens ab dem Herbst 1983 (in bezug auf das AIDS-Risiko) unvertretbar. Die Produkte waren fehlerhaft und konnten eine Haftung auslösen. Das gilt auch für Herstellervorräte und Produkte, die zu diesem Zeitpunkt auf dem Markt waren: Sie durften nicht mehr in den Verkehr gebracht oder mußten zurückgerufen werden[36]). Es gibt keine „Aufbrauchfrist" für bedenkliche Arzneimittel[37]).

b) Fehler im Bereich der Instruktion

Der Haftungstatbestand der fehlerhaften Instruktion gemäß § 84 S. 1 i. V. m. § 84 S. 2 Nr. 2 AMG schließt auch eine Haftung für pflichtwidrig unterlassene Hinweise auf Nebenwirkungen oder Warnungen ein[38]), d. h. dann wenn aufgrund der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft schädliche Wirkungen zu erwarten sind und über sie nicht instruiert wird. Diese schädlichen Wirkungen können im Rahmen der Instruktionsfehlerhaftung vertretbar oder unvertretbar sein; § 84 S. 2 Nr. 2 AMG ist also nicht auf Arzneimittel mit negativer Nutzen/Risiko-Bilanz beschränkt[39]). Der maßgebliche Zeitpunkt ist hier im Gegensatz zu § 84 S. 2 Nr. 2 AMG der des Inverkehr-

[34]) NJW 1991, 761f.

[35]) Ebenso Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 136.

[36]) Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 139. Die Rückrufverpflichtung ergibt sich aus dem öffentlichen Sicherheitsrecht wie aus dem privaten Haftungsrecht.

[37]) Hart u. a., Das Recht, S. 172.

[38]) BGHZ 106, 273; Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 141.

[39]) H. M.; Hart u. a., Das Recht, S. 162f.; Sander, AMG § 84 Erl. 17; Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 37f.; ders., Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 141. Der BGH NJW 1989, 1542, 1543 geht implizit von dieser Meinung aus; die Mindermeinung in der Literatur will nur unvertretbare Schäden in diesem Rahmen berücksichtigen; vgl. dazu Kullmann, Höchstrichterliche Rechtsprechung zur Produzentenhaftung, 1987, S. 126f.; Vogel, Die Produkthaftung, S. 140.

bringens[40]) des Arzneimittels. Das Inverkehrbringen ist aber nicht das erstmalige Inverkehrbringen des Arzneimittels, sondern das konkrete jeweilige Inverkehrbringen dieses Arzneimittels bzw. einer Arzneimittelcharge[41]). Die Instruktion muß also dem jeweiligen Stand der Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft beim jeweiligen Inverkehrbringen des Arzneimittels (der Charge) entsprechen. Insofern handelt es sich der Sache nach nicht um eine Gefährdungshaftung, sondern um eine objektivierte Unrechtshaftung[42]).

Fehlerhaft ist die Instruktion, wenn sie nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entspricht. Unterläßt also der pharmazeutische Unternehmer die Angabe von Nebenwirkungen oder von Warnungen, zu der er aufgrund von §§ 10, 11, 11a AMG oder durch Auflage des BGA gemäß § 28 II AMG verpflichtet ist und wird die Unterlassung kausal für die Schädigung, entsteht der Anspruch. Im Unterschied zu § 84 S. 2 Nr. 1 AMG bezieht sich hier die Kausalität auf die fehlerhafte Instruktion, so daß schon der begründete Verdacht einer vertretbaren oder unvertretbaren schädlichen Wirkung ausreicht, die Pflicht zur Instruktion zu begründen[43]). Darüber hinaus sind nicht nur sicherheitsrechtliche Verpflichtungen zur Information nach den Erkenntnissen der Wissenschaft gemeint, sondern auch haftungsrechtliche, die über die sicherheitsrechtlichen hinausgehen können. Insbesondere im Bereich von Warnungspflichten (z. B. naheliegender Fehlgebrauch) kann das der Fall sein[44]).

Subsumiert man den angenommenen Sachverhalt, dann mußte spätestens ab 1981, wahrscheinlich[45]) aber schon weit früher (seitdem nämlich diese Gefahr wissenschaftlich erkannt war bzw. der begründete Verdacht bestand!) über die HBV/HCV-Infektionsgefahr im Rahmen der Packungsbeilage/Gebrauchsinformation informiert werden. Spätestens ab Herbst 1983 müßte über die HIV-Infektionsgefahr informiert worden sein. Ob und gegebenenfalls ab wann das der Fall war, wäre zu überprüfen.

Das BGA hat am 8. 6. 1984 mit Wirkung zum 1. 9. 1984 u. a. angeordnet, bei Faktor VIII-haltigen Arzneimitteln in der Gebrauchsinformation vor der Gefahr der Übertragung einer infektiösen Hepatitis und AIDS zu warnen (Auflage einer Nebenwirkungsinformation in der Packungsbeilage)[46]). Nach der hier vertretenen Ansicht war diese Maßnahme weder ausreichend noch rechtzeitig getroffen. Die pharmazeutischen Unternehmer waren schon entsprechend früher zur Nebenwirkungsinformation oder Warnung verpflichtet.

Diese Verpflichtung war allerdings nach der hier vertretenen Ansicht insofern gegenstandslos, als die pharmazeutischen Unternehmer seit 1981, spätestens seit Herbst 1983 verpflichtet waren, nur noch hepatitissichere Blutprodukte auf den Markt zu bringen. Die Instruktionsfehlerhaftung ist also praktisch nur von Bedeutung, wenn der Zeitpunkt der Verpflichtung zur Information oder Warnung vor dem Zeitpunkt der Unvertretbarkeit der nicht inaktivierten Arzneimittel liegt oder wenn man die negative Nutzen/Risiko-Bewertung zu den genannten Zeitpunkten (noch) nicht teilt.

Es sei darauf hingewiesen, daß die Instruktionsfehlerhaftung die Kausalität der pflichtwidrig unterlassenen Instruktion für den Schaden voraussetzt. Diese Kausalität entfällt nach Kullmann dann,

> „wenn ein Ausweichen auf Produkte mit geringerem Risiko oder auf Eigenblut bei dem Patienten nicht in Betracht kam, aber auch dann, wenn den behandelnden Ärzten die alternative Behandlungsmöglichkeit bekannt war oder wenn sie entsprechende Warnungen auf jeden Fall unberücksichtigt gelassen hätten"[47]).

Kullmann meint, daß einer dieser Ausnahmefälle meistens vorliege[48]). Das geht von anderen als den hiesigen Sachverhaltsannahmen aus (Ausweichen war möglich) und ist hinsichtlich der rechtlichen Bewertung mindestens teilweise problematisch[49]). Daß Ärzte Warnungen nicht berücksichtigen, darf dem Patienten nicht zum Nachteil und dem pharmazeutischen Unternehmer nicht zum Vorteil gereichen. Seine Pflichtverletzung bleibt bestehen. Sie tritt neben die des Arztes und führt zur gesamtschuldnerischen Haftung[50]). Auch daß Ärzten die Behandlungsalternativen bekannt waren, auf die die Warnung mittelbar hinweisen soll, „unterbricht" m. E. die Kausalität in der Gefährdungshaftung nicht[51]). Ohne Zweifel ist allerdings der Patient darlegungs- und beweispflichtig dafür, daß der Schaden bei erschöpfender und zutreffender und in der Form angemessener (Gebrauchs- oder Fach-)Information oder Warnung nicht eingetreten wäre[52]).

---

[40]) Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 39; Deutsch, Arztrecht, S. 426f.; Vogel, Die Produkthaftung, S. 117; ebenso BGHZ 106, 273, 282 — Dosier-Aerosol; OLG Stuttgart VersR 1990, 634 — Procain.

[41]) Deutsch, Arztrecht, S. 426.

[42]) Ebenso Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 39.

[43]) BGH NJW 1989, 1542, 1544 — Dosier-Aerosol (Alupent).

[44]) BGH NJW 1989, 1542, 1544 — Dosier-Aerosol (Alupent).

[45]) Das entzieht sich der Kenntnis des Gutachters.

[46]) Bundesgesundheitsblatt 1984, 228; siehe den Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur HIV-Infektionsgefährdung durch Blutprodukte vom 30. 11. 1992, S. 13.

[47]) Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 142 unter Verweis auf OLG Stuttgart VersR 1990, 631 — Procain.

[48]) Ebendort.

[49]) Hinsichtlich des Ärzteverhaltens wie hier Deutsch, Arztrecht, S. 427; siehe auch Hart, Arzneimitteltherapie, S. 170ff.

[50]) Das ist im übrigen die Konstellation der Estil-Entscheidung BGH NJW 1972, 2217.

[51]) Das soll im Rahmen dieses Gutachtens nicht weiter verfolgt werden.

[52]) BGH NJW 1989, 1542, 1545 — Dosier-Aerosol (Alupent).

2. Deliktische Produzentenhaftung

Je nach vertretener Position spielen die Verletzungen von Verkehrspflichten im Tatbestand der unerlaubten Handlung eine unterschiedliche Rolle[53]), was aber für das Ergebnis der Beurteilung nicht entscheidend ist. Verletzt sein können im Rahmen des hier zu prüfenden Sachverhalts Konstruktions-, Instruktions- und Produktbeobachtungspflichten. Konstruktionspflichten orientieren sich am Stand der Technik, Instruktions- und Produktbeobachtungspflichten am jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis. Wer Arzneimittel in den Verkehr bringt hat also deliktsrechtlich

— die technisch mögliche Sicherheit und

— die wissenschaftlich mögliche Instruktion

zu gewährleisten und darüber hinaus die Verpflichtung,

— sein Produkt und den Markt zu beobachten

hinsichtlich derjenigen Risiken, die ab dem Inverkehrbringen nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft erkennbar sind. Zeigen sich solche, ergibt sich eine Reaktionspflicht, die entweder eine Pflicht zur (sekundären) Information oder sonstigen Reaktion (Rückruf) auslöst.

a) Produktbeobachtungspflicht

Die Produktbeobachtungspflicht setzt sich aus einem produkt- und einem marktbezogenen Teil zusammen. Der Hersteller muß sein Produkt nach Inverkehrbringen auf zuvor nicht erkannte Risiken kontrollieren, und er muß den Markt beobachten, um kontrollieren zu können, ob die unmittelbaren Konkurrenten weniger risikoreiche Lösungen entwickeln. Deshalb existiert zwischen dem Sicherheitsrecht[54]) und dem Haftungsrecht eine Schutzidentität auch hinsichtlich des Zweckes, das Sicherheitsniveau der Arzneimittel an der Arzneimittelinnovation zu orientieren, die im selben Indikationsbereich eine erhebliche Verbesserung der Nutzen/Risiko-Bilanz erreicht[55]). Der BGH fordert[56]):

> „Aufgrund ihrer Produktbeobachtungspflicht (vgl. BGHZ 80, 199, 202 = NJW 1981, 1606 = LM § 823 [Dc] BGB Nr. 131) war die Bekl. nicht nur gehalten, die Bewährung ihrer Produkte in der Praxis zu beobachten und — . . . — zu prüfen, ob etwa in Fachzeitschriften bzw. sonstiger Literatur oder in Züchterkreisen über diese Gefahr diskutiert wurde. Sie hatte auch die Pflicht, . . ., organisatorische Vorkehrungen dafür zu treffen, daß in ihrem Unternehmen laufend die Entwicklung der Technik auf ihrem Arbeitsbereich verfolgt wird. In diesem Zusammenhang hätte auch die Produktentwicklung der wichtigsten Mitbewerber beobachtet werden müssen . . . Sie hätten dann auch den Grund für diese Änderung in der Konstruktion der Pferdeboxen erkennen und dann ihre eigene Konstruktion entsprechend ändern müssen."

Solche Produktbeobachtungspflichten waren in der Rechtsprechung des BGH spätestens seit der zitierten Entscheidung[57]) anerkannt, vorher in der Literatur weit verbreitet. In der Benomyl-Entscheidung vom 17. März 1981 — der Sachverhalt spielt im Jahre 1974 — führt der BGH schon aus:

> „Ein Warenhersteller kann seine Verkehrssicherungspflichten auch durch unzureichende Beobachtung seines Produkts in der praktischen Verwendung verletzen. Seine Sicherungspflichten enden nicht schon mit der Freigabe seiner Waren für Dritte (so schon von Westphalen BB 1971, 152, 156). Das Reichsgericht hatte bereits ausgesprochen, ein Hersteller, der erst nach dem Inverkehrbringen seines Produkts erfährt, daß dieses Gefahren erzeugen kann, sei verpflichtet alles zu tun, was ihm nach den Umständen zumutbar ist, um sie abzuwenden (RGZ 163, 21, 26; RG DR 1940, 1293). Dabei kann aber nicht stehen geblieben werden. . . . Der Warenhersteller ist daher . . . auch der Allgemeinheit gegenüber verpflichtet, diese Produkte sowohl auf noch nicht bekannte schädliche Eigenschaften hin zu beobachten als sich auch über deren sonstige, eine Gefahrenlage schaffenden Verwendungsfolgen zu informieren . . . Er ist gehalten, laufend den Fortgang der Entwicklung von Wissenschaft und Technik auf dem einschlägigen Gebiet zu verfolgen . . . Dazu gehört bei Unternehmen von der Größe der Beklagten, die ihre Produkte in der ganzen Welt vertreiben, die Verfolgung der Ergebnisse wissenschaftlicher Kongresse und Fachveranstaltungen sowie die Auswertung des gesamten internationalen Fachschrifttums . . ."

Die Linie dieser Entscheidungen ist durch den BGH konsequent fortgesetzt worden. Sie hat zuletzt in der sog. Milupa-Entscheidung eine Rolle gespielt[58]).

Diese Produktbeobachtungspflichten gelten selbstverständlich auch für den Arzneimittelhersteller[59]).

Dies bedeutet für den in Rede stehenden Sachverhalt:

— Die Hersteller waren bei den ersten Anzeichen für die Übertragung infektiöser Hepatitis aufgrund ihrer Beobachtungspflicht zur risikoabwendenden Reaktion verpflichtet:

[53]) Entweder im Tatbestand, in der Rechtswidrigkeit, im Verschulden, teilweise in mehreren Elementen je nach vertretener Erfolgs- oder Verhaltensunrechtslehre; vgl. dazu Brüggemeier, Staatshaftung, S. 61f.; ders., Deliktsrecht, S. 94ff.

[54]) Dazu oben C II, 1, b.

[55]) Vgl. auch Hart, Eigenständige Wirksamkeitsbeurteilung durch die Transparenzkommission, AMI-Hefte 2/1991, S. 18ff., 46ff.

[56]) NJW 1990, 906, 907 — Pferdeboxen.

[57]) BGHZ 80, 186 — Apfelschorf I (Derosal); 80, 199 — Apfelschorf II (Benomyl).

[58]) BGHZ 116, 60, 71; dort allerdings im Rahmen der Verschuldensfeststellung bei einem (primären) Instruktionsfehler.

[59]) Vgl. OLG Celle VersR 1985, 148; BGH NJW 1989, 1542, 1545 — Dosier Aerosol (Alupent); Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 1143f.

— Diese Reaktion mußte am Anfang der Entwicklung in einer Information über die Nebenwirkungen bzw. in einer Warnung an die Abnehmer bestehen (vor 1981). Es reichte aus, daß ein begründeter Verdacht des Zusammenhangs von Blutprodukt und Erkrankung bestand.

— Nachdem ein Inaktivierungsverfahren wissenschaftlich entwickelt und praktisch verfügbar (spätestens ab Zulassung des Behring-Präparates 1981) war, mußten risikobegrenzende Maßnahmen ergriffen werden. Diese bestanden in Verpflichtungen zum Rückruf von hepatitisunsicheren Produkten und darin, zukünftig nur noch hepatitissichere Produkte auf den Markt zu bringen. Es bestand keine Aufbrauchfrist wegen eines etwaigen Versorgungsnotstands (vgl. dazu oben C II, 1, b, hh).

— Spätestens ab Herbst 1983 (möglicherweise aber auch schon vorher[60])) waren die Hersteller verpflichtet, im Hinblick auf das AIDS-Risiko hepatitisunsichere Präparate vom Markt zu nehmen und keine mehr in den Verkehr zu bringen. Nimmt man den ersten Sachverhalt zur Kenntnis (Reaktionspflicht auf Hepatitis), dann durften 1983 eigentlich keine Versorgungshindernisse eintreten, weil sie nach 1981 schon beseitigt sein mußten — haftungsrechtlich korrektes Verhalten unterstellt. Ansonsten gelten zur Versorgungsproblematik die Ausführungen unter C II, 1, b, hh.

— Seit demselben Zeitpunkt waren die Hersteller verpflichtet, den Hepatitis B/Core-Test einzusetzen, die Zugehörigkeit von Spendern zu Risikogruppen auszuschließen und die Poolgröße zu begrenzen.

— Darüber hinaus waren die Hersteller verpflichtet, neue Bezugsquellen für Blutplasma zu erschließen, wenn sich herausgestellt haben sollte, daß insbesondere Spenden aus bestimmtem Ausland gefährlich waren[61]). War die Kontamination bestimmter Chargen erkannt, so mußten diese selbstverständlich zurückgerufen werden[62]).

Es sei darauf hingewiesen, daß im Gegensatz zur arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung im Bereich der verschuldensabhängigen Produzentenhaftung für die haftungsausfüllende Kausalität die conditio sine qua non-Formel allein nicht ausreicht, sondern anhand von zusätzlichen, in Literatur und Rechtsprechung unterschiedlichen Kriterien geprüft wird, ob eine normative Haftungsbegrenzung erforderlich ist[63]). Entweder wird eine adäquate Kausalität („nicht ganz fern liegend"; „in erheblicher Weise begünstigt") hinsichtlich der Haftungsausfüllung gefordert, oder es wird danach gefragt, ob der Schaden im Schutzbereich der Norm liegt. Beide Ansätze zielen darauf ab, die Zurechenbarkeit von Schäden „sachgerecht" zu begrenzen. Überwiegend wird in Literatur und wohl auch der Rechtsprechung heute der letztere Ansatz vertreten[64]) und auch hier zugrunde gelegt. Deshalb wird man dem Haftungsgrund „Hepatitis-Risiko 1981" jedenfalls nicht ohne weiteres das AIDS-Risiko zurechnen können. Die Frage wird nur relevant bei Fallkonstellationen, bei denen ein mit nicht inaktivierten Faktor-VIII-Produkten behandelter Patient anschließend an AIDS erkrankt, also zu einem Zeitpunkt, zu dem ein Verdacht oder ein Wissen um diese Infektionsgefahr noch nicht bestand. Ob es solche Fälle gegeben hat, ist dem Gutachter nicht bekannt. Die Problematik wird unter D IV 1 behandelt.

b) Instruktionspflicht

Die primäre Instruktionspflicht[65]) (bei Inverkehrbringen) entspricht der aus der Produktbeobachtungspflicht (nach Inverkehrbringen) erwachsenden sekundären Informationspflicht über Nebenwirkungen (auch Warnung). Es handelt sich um Unterscheidungen hinsichtlich des Zeitpunktes, in dem die Pflicht entsteht. Insofern decken sich die Pflichten aus § 823 I BGB und § 84 S. 1 i. V. m. § 84 S. 2 Nr. 2 AMG. Es kann deshalb verwiesen werden.

c) Konstruktionspflicht

Es gilt hinsichtlich der Konstruktion das schon im Rahmen der Produktbeobachtungs- und Reaktionspflicht ausgeführte:

— Seit 1981 war es hinsichtlich der Hepatitisgefahr Stand der Wissenschaft und Technik, risikobeseitigende oder mindestens -mindernde Inaktivierungsverfahren vorzusehen.

— Die Nicht-Umsetzung dieser Konstruktionspflicht war haftungsrechtlich fehlerhaft.

— Dasselbe gilt parallel für die Konstruktion hepatitissicherer = AIDS-sicherer Blutprodukte spätestens ab Herbst 1983.

— Es waren wahrscheinlich schon früher (Ende 1982[66])) strenge Auswahl- (Vermeidung von Risikogruppen und Hepatitis B/Core-Test) und War-

---

[60]) Vgl. Brüggemeier, Staatshaftung, S. 8f (CDC-Studie und Schnellinformation des BGA vom Dezember 1982).

[61]) Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 144.

[62]) Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 145 mit Verweis auf Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 1520, S. 41 ff.

[63]) Esser/E. Schmidt, Schuldrecht Bd. I, Allgemeiner Teil, Teilband 2, 7. Aufl. 1993, § 33 I — III; vgl. auch Palandt/Heinrichs, BGB, 53. Aufl. 1994, Vorbem. v. § 249 Rn. 54 ff.

[64]) Esser/Schmidt, Schuldrecht, AT, TB 2, § 33 II; zur Rechtsprechung vgl. Palandt/Heinrichs, BGB, Vorbem. v. § 249 Rn. 62 ff.

[65]) Dazu zuletzt BGHZ 116, 60, 65 ff.

[66]) Zeitpunkt der BGA-Information zu AIDS, Bundesgesundheitsblatt 1982, 408; CDC-Befunde liegen beim BGA vor; vgl. L'Age-Stehr, Vortrag vom 13. 1. 1983, Bundesgesundheitsblatt 1983, 93, 97.

nungspflichten gegenüber den Blutspendern einzuhalten[67]).

- Die Einführung des AIDS-Tests hinsichtlich des Blutausgangsmaterials war spätestens ab dem Zeitpunkt der kommerziellen Verfügbarkeit des Tests (1985) erforderlich.

Auch in diesen Zusammenhängen gelten die gerade gemachten Ausführungen zur haftungsausfüllenden Kausalität. Der Eintritt der Infektionen ist bei den unterschiedlichen Haftungsgründen ohne Zweifel adäquat kausal bzw. liegt im Schutzbereich der Norm. Ob der Eintritt einer HIV-Infektion auf den Hepatitis-Haftungsgrund zugerechnet werden kann, bedarf der Klärung (unten D IV 1).

Es sei darauf hingewiesen, daß die hier wichtigen arzneimittelgesetzlichen Normen, insbesondere § 5 AMG Schutzgesetze im Sinne von § 823 II BGB sind[68]) und insofern ebenfalls haftungsbegründend wirken können. Von einer Einzelprüfung wird jedoch hier abgesehen, weil sich die Ergebnisse nicht unterscheiden. Auch im Rahmen der deliktischen Haftung für die Verletzung der Schutznorm des § 5 AMG muß eine Kausalität nachgewiesen werden; der Verdacht unvertretbarer schädlicher Wirkungen reicht im Haftungsrecht nicht aus.

II. Haftungsrechtliche Pflichten der behandelnden Ärzte[69])

Der pharmazeutische Hersteller ist für die Sicherheit des Arzneimittels, der behandelnde Arzt für die Sicherheit der Arzneimitteltherapie verantwortlich. Der Hersteller haftet bei Verletzungen der Gesundheit des Patienten, wenn er seinen arzneimittelsicherheits- und -haftungsrechtlichen Verpflichtungen nicht nachkommt, der Arzt, wenn er seine arzthaftungsrechtlichen Verpflichtungen nicht ordnungsgemäß erfüllt.

Der Verantwortungsbereich des Arztes ist durch die Anforderungen an die Sicherheit der Arzneimitteltherapie in der partnerschaftlichen Kommunikationsbeziehung mit dem Patienten bestimmt. Anwendungssicherheit ist die Sicherheit der Dienstleistung für den Patienten[70]). Die Dienstleistung des Arztes besteht in der Nutzung des Arzneimittels zur Heilung, Linderung, Erkennung oder Prävention von Krankheiten. Sie ist ausgerichtet auf diesen individuellen Patienten und seine konkreten Gesundheitsbeeinträchtigungen. Die Dienstleistungspflicht ebenso wie die haftungsrechtliche Verpflichtung des Arztes verlangen den Einsatz eines sicheren Arzneimittels. Dafür ist zwar in erster Linie der Hersteller verantwortlich. Dennoch hat der Arzt alle (fach-)öffentlich zugänglichen Informationen, d. h. den jeweiligen Stand der wissenschaftlichen und praktischen Erkenntnis über die erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels für die Behandlung zu berücksichtigen. Im Rahmen seiner Fortbildungsverpflichtung hat er für den jeweils möglichen ärztlichen Kenntnisstand und damit für die standardgemäße Behandlung und Aufklärung einzustehen[71]). Die Anforderungen an die ärztliche Fortbildungsverpflichtung sind hoch. Dem Arzt obliegt eine „therapeutische Markt- und Produktüberwachungspflicht" bezüglich der Informationen über die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit des von ihm verordneten Arzneimittels. Die Marktüberwachung bezieht sich auf den Vergleich von Arzneimitteln identischer oder vergleichbarer Indikation, die Produktüberwachung auf das einzelne Arzneimittel, das der Arzt verordnen will[72]). Er darf sich nicht allein auf die vom Hersteller zu garantierende Arzneimittelsicherheit verlassen, sondern muß diese anhand der zugänglichen Informationen überprüfen, ebenso wie er die Gebrauchs- oder Fachinformation der Überprüfung unterziehen muß. Der Herstellerfehler entlastet den Arzt nicht, wenn er seinerseits den Fehler erkennen mußte.

Die vom Arzt zu prästierende Anwendungssicherheit gebietet nach alledem die standardentsprechende Anwendung eines sicheren Arzneimittels. Standardentsprechend bedeutet, fortbildungsmäßig auf dem jeweiligen Stand der (zugänglichen) Erkenntnis über das zu verordnende Arzneimittel zu sein und dementsprechend das Arzneimittel anzuwenden oder nicht anzuwenden oder ein anderes zu verschreiben; und es wird eine diesem Informationsstand entsprechende therapeutische und Selbstbestimmungsaufklärung vom Arzt geschuldet. Im Verhältnis zur Herstellerverantwortung darf der Arzt also weder hinter der von jenem zu garantierenden Sicherheit des Produkts, noch hinter der in der Gebrauchs- oder Fachinformation zum Ausdruck kommenden Informationslage zurückbleiben. Der Arzt haftet demzufolge

[67]) So BGHZ 114, 284, 291 ff. (im Rahmen der Verschuldensprüfung); ebenso die Berufungsinstanz OLG Hamburg NJW 1990, 2322, 2323 f.; Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, S. 133, 144; zustimmend auch Fahrenhorst, Die Haftung für HIV-verseuchte Blutkonserven, MedR 1992, 74, 77.

[68]) Kullmann, Arzneimittelhaftung, S. 133, 146.

[69]) Die Einleitung zu diesem Abschnitt ist teilweise entnommen Hart, Arzneimitteltherapie und ärztliche Verantwortung, 1990, S. 175, 179 f.; das gilt teilweise auch für die einleitenden Ausführungen zu den ärztlichen Pflichten.

[70]) Siehe auch Giesen, Zur Annäherung von Arzthaftung und Dienstleistungshaftung in Deutschland und Europa, JR 1991, 485 ff.; Granitza, Patientengerechte Arzneimittelinformation, S. 85, 87.

[71]) Siehe Giesen, Arzthaftungsrecht, 1990, S. 34 ff.; Hart, Arzneimitteltherapie, S. 86 ff., 124 ff.

[72]) Siehe Hart, Arzneimitteltherapie, S. 86 ff.; BGH (PPBS) in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 4 f.

nicht für die Sicherheit des Produkts Arzneimittel, sondern für den sicheren Einsatz eines durch den Hersteller zu garantierenden sicheren Produkts. Dem Arzt obliegt eine Informationsverantwortung bezüglich der Sicherheit des Arzneimittels und die Verantwortung für die pflichtgemäße Anwendung des Arzneimittels in der individuellen Arzt-Patient-Beziehung.

Arzthaftungsrechtlich ist hinsichtlich der zu prästierenden Pflichten zu unterscheiden:

— Pflicht zur standardgemäßen Behandlung (1);

— Pflicht zur ordnungsgemäßen Aufklärung (2);

— Pflicht zur ordnungsgemäßen Dokumentation (3).

Nach diesen Pflichten wird im folgenden gegliedert. Es geht ausschließlich um die Pflichten der behandelnden Ärzte im fraglichen Zeitraum seit 1981. Das Gutachten konzentriert sich auf die Hämophiliebehandlung.

1. Standardgemäße Behandlung

Eine vermeidbare Verletzung der Verpflichtung zu standardgemäßer Behandlung führt zum Behandlungsfehler. Behandlungsfehler heißt eine den ärztlichen Standard im Fachgebiet verfehlende und dadurch heilkunstwidrige Leistung. Realisieren sich sogenannte schicksalhafte, unvermeidbare Schädigungen aufgrund unbeherrschbarer Risiken bei einer Behandlung, so sind diese nicht behandlungsfehlerhaft[73]). Der Arzt ist rechtlich verpflichtet, den jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft über die zur Zeit besten Heilmittel, diagnostischen und therapeutischen Verfahren zu kennen (Pflicht zur Fortbildung als Teil der Behandlungspflicht)[74]). Die Standardwidrigkeit festzustellen, ist Sache des beratenden medizinischen Sachverstands; die Pflichtwidrigkeit festzustellen, ist Sache des medizinisch beratenen Rechtsanwenders.

a) Sachverhalt: Hepatitissicherheit

Klärungsbedürftig ist die Frage, ob die Behandlung jedweder Erkrankung mit hepatitis-risikanten Faktor VIII-Präparaten ab 1981 (Zulassung des inaktivierten Präparats) oder gegebenenfalls ab welchem späteren Zeitpunkt fehlerhaft war. Wenn es sicherheitsrechtlich richtig ist, daß diese Präparate 1981 vom Markt genommen werden mußten und weiter richtig ist, daß insbesondere die Infektiosität dieser Präparate in Hämophilie-Behandlerkreisen damals wohl bekannt war, dann durften die behandelnden Ärzte schon 1981 prinzipiell nur noch hepatitis-sichere Faktor-Präparate einsetzen, um die Infektionen mit Hepatitis, die tödlich enden konnten, zu vermeiden[75]). Allerdings gilt dies nicht für solche Patienten, die bereits alle Formen der Hepatitis durchlaufen hatten, denn man durfte wohl damals davon ausgehen — das ist aber klärungsbedürftig —, daß diese an keiner unbekannten neuen, weiteren Hepatitis erkranken würden. Für die Versorgungsproblematik gilt das oben Ausgeführte.

Es ist allerdings nicht zu verkennen, daß der Informationsstand und die Kompetenz zur Beurteilung der Nutzen/Risiko-Abwägung beim BGA und den pharmazeutischen Unternehmern möglicherweise gegenüber den behandelnden Ärzten besser war. Hier muß allerdings differenziert werden: Die Hämophilie-Behandlungszentren waren sicherlich hochinformiert, möglicherweise besser informiert als andere Akteure; Ärzte, die kaum oder wenige Hämophilie-Behandlungen durchführten, waren demgegenüber wahrscheinlich erheblich schlechter informiert. Deshalb dürfen sich normalerweise Ärzte auch auf die Richtigkeit der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers etwa in der Gebrauchsinformation und der Fachinformation verlassen[76]). Und sie dürfen sich normalerweise darauf verlassen, daß die zuständige Bundesoberbehörde oder die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „richtig" handeln. Das würde dafür sprechen, daß das damalige Unterlassen, Risikoabwehrmaßnahmen hinsichtlich der infektiösen Hepatitis zu ergreifen, von den nicht in den Hämophilie-Behandlungszentren tätigen Ärzten als Bestätigung einer angemessenen Arzneimittelsicherheit interpretiert werden durfte. Allerdings besteht für den Arzt nicht nur die Verpflichtung, die Eigenschaften des anzuwendenden Arzneimittels bei der Zulassung zu kennen, sondern der Arzt muß sich auf dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen und praktischen Erkenntnisse über das Arzneimittel halten, hat also auch die veränderten Informationen über die Eigenschaften des Arzneimittels nach der Zulassung zur Kenntnis zu nehmen[77]). Er hat also eine Fortbildungspflicht hinsichtlich der Produkteigenschaften. Man kann also gleichsam von einer ärztlichen Produkt- und Marktbeobachtungspflicht bezüglich des therapeutischen Nutzens und der therapeutischen Risiken des Arzneimittels sprechen[78]). Der Arzt ist gegenüber dem Patienten zur therapeutischen Gefahrenvorsorge bei Zweifeln an der Arzneimittelsicherheit verpflichtet[79]). Zweifeln muß der Arzt nachgehen[80]). Der Gutachter hat an anderer Stelle[81]) die Meinung vertreten, daß die Verordnung „veralteter" Arzneimittel ein Behandlungsfehler sei.

---

[73]) Sie sind nach dem Stand der Entwicklung der medizinischen Wissenschaft noch nicht beherrschbar. Der Arzt haftet also nicht für „Entwicklungsgefahren"; vgl. Steffen, Neue Entwicklungslinien der BGH-Rechtsprechung zum Arzthaftungsrecht, 5. Aufl. 1992, S. 38ff., 110. Solche unvermeidbaren Risiken sind aber aufklärungspflichtig!

[74]) BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 180 m. w. N; Ehlers, Die ärztliche Aufklärung vor medizinischen Eingriffen, 1987, S. 94; Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 55.

[75]) Auch dazu vgl. BGH (PPSB) in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 4f.

[76]) Hart, Arzneimitteltherapie, S. 94ff.; 100f.

[77]) Vgl. BGH (PPSB) in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 4f.

[78]) Hart, Arzneimitteltherapie, S. 94f.

[79]) BGH VersR 1959, 221; Giesen, Arzthaftungsrecht, S. 31; ders., Zivilrechtliche Haftung, S. 26; BGB-RGRK-Nüßgens § 823 Anh. II Rn. 180.

[80]) OLG Karlsruhe AHRS Kza 5100/4 — Corticoid-Behandlung; BGH VersR 1959, 221.

[81]) Hart, Arzneimitteltherapie, S. 101.

Es gehört zum Umfang der ärztlichen Fortbildungspflicht, sich die Kenntnisse eines erheblich verbesserten Arzneimittelsicherheitsniveaus im Indikationsbereich zu verschaffen. Der Arzt ist prinzipiell verpflichtet, die weniger riskante Behandlungsalternative zu wählen. Insofern durfte ab 1981 kein hepatitisunsicheres Blutprodukt mehr angewendet werden[82]).

Einen Hinweis auf die Richtigkeit dieser auf den medizinischen Annahmen basierenden Bewertung stellt die Verhaltensweise der ärztlichen Profession in Norwegen dar: Dort wurden die ärztlich erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen — auch jenseits des Systems der Eigenversorgung in sämtlichen skandinavischen Ländern — 1980 ergriffen, um das Hepatitis-Risiko auszuschließen oder jedenfalls zu vermindern.

Auch im Rahmen der deliktischen Arzthaftung gilt für die haftungsausfüllende Kausalität das Prinzip des Schutzzwecks der Norm. Deshalb bedarf es auch in diesem Zusammenhang der Prüfung, ob dieser mögliche Haftungsgrund zur Haftung für später eintretende AIDS-Infektionen aufgrund kontaminierter Blutprodukte führt.

b) AIDS-Sicherheit

Klärungsbedürftig ist die Frage, ob die Behandlung der Hämophilie mit risikanten Faktor-Präparaten im Herbst 1983 oder gegebenenfalls ab welchem späteren Zeitpunkt fehlerhaft war. Im Prinzip gilt das gerade Ausgeführte erst recht. Das AIDS-Risiko war gegenüber dem Hepatitis-Risiko erheblich gesteigert, und die Informationslage und die Warnungen waren weit beunruhigender. Diese Risikoinformationen waren auch für die Hämophilie-Zentren spätestens im Herbst 1983 — möglicherweise auch früher — verfügbar und erlaubten und erforderten die im Rahmen dieses Gutachtens getroffenen Bewertungen zu risikomindernden Maßnahmen, die vergleichbar auch für die ärztlich-therapeutische Sicherheitsbewertung gelten. Nimmt man die vorhandenen Informationen hinsichtlich der Hepatitis-Infektionsgefahr hinzu, dann durften spätestens im Herbst 1983 Hämophilie-Patienten nicht mehr mit hepatitis-unsicheren Blutpräparaten behandelt werden. Das gilt ebenso für andere Anwendungsgebiete von Blutprodukten. Die oben gemachte Einschränkung, daß jedenfalls die Patienten, die noch keine Hepatitis durchgemacht hatten, mit hepatitissicheren Blutpräparaten zu behandeln seien, gilt in diesem Zusammenhang nicht.

Daß die zuständige Bundesoberbehörde ihrem gesetzlichen Auftrag zur Risikoabwehr im Herbst 1983 nicht nachkam, kann nach Ansicht des Gutachters für die behandelnden Ärzte nicht entlastend wirken. Das BGA hat eine allgemeine, auf das Arzneimittelmodell bezogene Gefahrvorsorgepflicht. Sie soll die Sicherheit des Arzneimittels gewährleisten. Die therapeutische Gefahrvorsorgepflicht des Arztes bezieht sich auf die individuelle Behandlung mit einem Arzneimittel und soll die Behandlungssicherheit gewährleisten.

[82]) Mit Ausnahme des oben angegebenen Falles.

Es handelt sich um unterschiedliche Pflichtenkreise, die sich allerdings hinsichtlich der Sicherheit des anzuwendenden Arzneimittels überschneiden. Die Therapieperspektive des Arztes rückt tatsächlich die Wirksamkeit des Arzneimittels für die Behandlung der Erkrankung ins Zentrum, während die Risikoperspektive möglicherweise zurücktritt. Die Produktsicherheitsperspektive der Arzneimittelbehörde im Nachmarkt sollte und muß die Risikoabwehr ins Zentrum rücken. Idealiter ist dieses tatsächliche, sich ergänzende und arbeitsteilige Zusammenspiel der unterschiedlichen Prioritäten in den Sichtweisen von Sicherheitsbehörde und behandelndem Arzt wünschenswert und vernünftig. Es ändert aber nichts an der haftungsrechtlichen Bestimmung des Grundes und des Umfangs der Sorgfaltspflichten hinsichtlich der Risikoabwehr für die ärztliche Profession. Das Bild von den sich überschneidenden Kreisen verdeutlicht auch, daß im Bereich der Pflichtendeckung eine Verdoppelung der Risikoabwehrverantwortlichkeiten entsteht, die rechtlich geboten ist, weil es um den Schutz hochwertiger Rechtsgüter von Patienten geht. Der Ausfall der Sicherungsfunktion der Behörde darf also keinesfalls auch den Ausfall der Sicherungsfunktion des Arztes legitimieren. Eine Pflichtverletzung des Amtes entlastet den Arzt nicht. Lediglich hinsichtlich der zur Verfügung stehenden Information über die Risiken könnten bei den behandelnden Ärzten, die nicht den Behandlungszentren angehörten, zeitliche Verantwortlichkeitsdifferenzierungen geboten sein. Dieser behandelnde Arzt wird nicht zum selben Zeitpunkt über die vollständigen Risiko-Informationen der Behörde verfügen. Wenn in dieser Konstellation — unzureichende Risiko-Information, Untätigkeit der Behörde — dieser Arzt nach bisherigen Übungen weiter therapiert, könnte sein Verhalten noch nicht behandlungsfehlerhaft sein. Nach einer gewissen Übergangszeit[83]) — wenn die Risiko-Informationen allgemein verfügbar sind und der Arzt seiner Risiko-Erforschungspflicht nicht nachkommt — muß aber die „alte" Therapie als fehlerhaft gewertet werden. Es sei aber darauf hingewiesen, daß in einer solchen Übergangssituation der behandelnde Arzt prinzipiell schon (begründeter Verdacht bereits gegeben) verpflichtet ist, den Patienten über das Behandlungsrisiko und bestehende Behandlungsalternativen aufzuklären![84])

Klärungsbedürftig ist, ob es einen medizinischen Standard der Hämophiliebehandlung am Anfang der 80er Jahre gab, insbesondere, ob die präventive Hochdosistherapie einen solchen allgemein anerkannten Standard darstellte. Dabei ist nicht nur auf die deutsche Situation abzustellen, sondern es sind internationale Erkenntnisse der Wissenschaft heranzuziehen. Wenn es richtig ist, daß man nicht von

[83]) Prinzipiell wird dem Arzt — und das gilt ebenso für andere freie Berufe — durch die Rechtsprechung keine längere Karenzzeit zugebilligt; OLG Düsseldorf mit Nicht-Annahmebeschluß des BGH VersR 1987, 414; vgl. Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 55; BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 180; MüKo-Mertens § 823 Rn. 381f.; vgl. auch Fahrenhorst, Die Haftung für HIV-verseuchte Blutkonserven, MedR 1992, 74, 77.

[84]) Dazu gleich anschließend 2.

einem allgemein anerkannten ärztlichen Standard einer präventiven Hochdosistherapie aller Formen der Hämophilie sprechen konnte, daß im Gegenteil die vorliegenden Risikoinformationen eine Einschränkung in Richtung einer Therapie „on demand" dringend nahelegten, dann durfte sich kein behandelnder Arzt dieser Verpflichtung entziehen, auch wenn das gebotene Handeln des BGA ausblieb. Die erkennbar gravierende Risikosituation verlangt die ärztlich-therapeutische Gefahrenvorsorge gerade dann, wenn therapeutische Alternativen bestehen. Unzweifelhaft bestand aber die Alternative der „on demand"-Behandlung sowohl im Bereich der minderschweren, aber auch bei der schweren Hämophilie und es waren mindestens partiell hepatitissichere Produkte verfügbar. Teilweise bestanden auch Ausweichmöglichkeiten auf andere Therapieformen (siehe oben Annahmen C II, 1, b, aa). Hätten in dieser Situation sich die Behandlungszentren entsprechend ihrer ärztlichen Verantwortung umgestellt, hätte sich wahrscheinlich auch die möglicherweise am Beginn enge Versorgungssituation kurzfristig entspannt. Da dem Gutachter insoweit keine ausreichenden Informationen vorliegen, müßte der Untersuchungsausschuß eine entsprechende Aufklärung herbeiführen. Eine ärztliche Fehleinschätzung hinsichtlich der haftungsrechtlichen Bedeutung der ärztlichen Therapiefreiheit kann unter diesen Umständen nicht als entlastend angesehen werden.

2. Verletzung der Aufklärungspflicht

Bei der Verletzung der Aufklärungspflicht geht es nicht um die Qualität der ärztlichen Behandlung, sondern um die Sicherung des Selbstbestimmungsrechts des Patienten[85]) in der Arzt-Patient-Beziehung. Aufzuklären ist deshalb nicht über vermeidbare Risiken — diese sind Gegenstand der Behandlungsfehlerhaftung[86]) —, sondern über unvermeidbare und unbeherrschbare, aber bekannte Risiken der ärztlichen Behandlung. Eine selbstbestimmte Entscheidung des Patienten ist nur nach einer angemessenen Verlaufs- und Risikoaufklärung möglich[87]). Die Verlaufsaufklärung informiert den Patienten über den Verlauf der Krankheit ohne und mit der indizierten Behandlung, enthält also eine doppelte ärztliche Prognose: Weitere Gesundheitsentwicklung ohne medizinische Behandlung und Folgen der geplanten Behandlung für die Gesundheit des Patienten unter Einschluß ihrer Erfolgs- und Mißerfolgschancen[88]). Die Risikoaufklärung informiert den Patienten über die typischen bzw. spezifischen Risiken der geplanten Behandlung[89]). Über das Allgemeinrisiko ärztlicher Eingriffe muß nach der Rechtsprechung des BGH nicht informiert werden[90]). Prägnant formuliert der BGH zusammenfassend[91]):

> „Es entspricht der ständigen Rechtsprechung des erkennenden Senats und ist im Grundsatz heute auch in der Ärzteschaft unumstritten, daß ärztliche Heileingriffe grundsätzlich der Einwilligung des Patienten bedürfen, um rechtmäßig zu sein, und daß diese Einwilligung nur wirksam erteilt werden kann, wenn der Patient über den Verlauf des Eingriffs, seine Erfolgsaussichten, seine Risiken und mögliche Behandlungsalternativen mit wesentlich anderen Belastungen, Chancen und Gefahren im großen und ganzen aufgeklärt worden ist. Nur so wird sein Selbstbestimmungsrecht und sein Recht auf körperliche Unversehrtheit gewahrt . . .".

a) Selbstbestimmungsaufklärung und HBV/HCV sowie HIV

Die Selbstbestimmungsaufklärung ist in der vorliegenden Konstellation also nur von Bedeutung, wenn man zu dem Ergebnis kommt, daß die Faktor-Präparate eine positive Nutzen/Risiko-Bilanz haben, was in diesem Gutachten abgelehnt wurde. Dann mußte durch die behandelnden Ärzte über die spezifischen Risiken der Erkrankung an AIDS im Vergleich mit der eigentlichen Erkrankung aufgeklärt werden (Verlaufs- und Risikoaufklärung), und es mußte zusätzlich über die Behandlungsalternativen aufgeklärt werden[92]), also über die Möglichkeit einer Behandlung „on demand" und den Einsatz von hepatitissicheren Faktor- oder Alternativ-Produkten. Zur Aufklärung über Behandlungsalternativen lassen sich folgende Grundsätze aufstellen, die auf eine ständige Rechtsprechung des BGH zurückgehen[93]):

> „Der Arzt ist bei Bestehen echter Behandlungsalternativen in der Regel zur Aufklärung des Patienten verpflichtet. Die echte Wahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ist ein Hauptanwendungsfall der Sicherung des Selbstbestimmungsrechts des Patienten durch Aufklärung.
>
> Dieser Grundsatz gilt insbesondere . . . bei unterschiedlichen Risiken, bei konservativer oder operati-

---

[85]) Dazu BVerfGE 52, 131 = NJW 1979, 1925; Giesen, Zwischen Patientenwohl und Patientenwille, JZ 1987, 282ff.

[86]) Zur Frage einer Belehrungspflicht des Arztes über eigene oder fremde Fehler bei der Behandlung siehe Francke/Hart, Ärztliche Verantwortung, S. 56ff.

[87]) So die gängige Unterscheidung in der Literatur und Rechtsprechung; vgl. z. B. Brüggemeier, G., Deliktsrecht, Rn. 703ff.; BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 108ff.; BGH NJW 1986, 780 alle mit weiteren Nachweisen.

[88]) Brüggemeier, Deliktsrecht, Rn. 703ff.; Kern/Laufs, Die ärztliche Aufklärungspflicht, S. 193ff.; Deutsch/Matthies, Arzthaftungsrecht — Grundlagen, Rechtsprechung, Gutachter- und Schlichtungsstellen, S. 75.

[89]) BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 110ff.; Steffen, Entwicklungslinien, S. 101ff.; siehe auch BGH (PPSB) in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 5f.

[90]) BGH NJW 1986, 760 — Infektionsrisiko als allgemeines Operationsrisiko; 1989, 1533, 1534 — Infektionsrisiko als spezifisches Risiko einer Injektion eines kortisonhaltigen Mittels; zur Problematik einer solchen Abgrenzung Francke/Hart, Ärztliche Verantwortung, S. 28.

[91]) BGH NJW 1989, 1533 — Schultergelenksversteifung nach Kortisoninjektion.

[92]) Hart, Arzneimitteltherapie, S. 138ff.; vgl. dazu auch BGH NJW 1992, 743, 744 — Eigenblutspende.

[93]) Francke/Hart, Ärztliche Verantwortung, S. 48ff. mit umfassenden Rechtsprechungsnachweisen; siehe auch Laufs, Arztrecht, 5. Aufl. 1993, Rn. 195ff.

ver Behandlung und bei umstrittenen Behandlungsmethoden. Je weiter die Behandlungsmethode vom Standard der Medizinwissenschaft sich entfernt, desto umfassender und intensiver sind die Aufklärungsverpflichtungen. Insbesondere bei Neulandbehandlungen, Außenseiterbehandlungen und beim Heilversuch wird vollständige Aufklärung durch den Arzt geschuldet...

Einschränkungen dieser Grundsätze können nur unter engen Voraussetzungen im Hinblick auf die Dringlichkeit der Indikation gelten. Je weniger dringlich der Eingriff, desto umfassender sind die Aufklärungsanforderungen.

Vollständige und umfassende Aufklärung wird auf Fragen des Patienten geschuldet."

Von Alternativen der Arzneimitteltherapie wird im Sinne der Rechtsprechung des BGH nur bei der sog. echten Wahlmöglichkeit gesprochen, das heißt: Die Alternativen müssen tatsächlich zur Verfügung stehen bzw. allgemein verfügbar sein und im Behandlungsfall überhaupt in Betracht kommen[94]). Diese Einschränkung könnte im hiesigen Zusammenhang nur auf einen „Versorgungsnotstand" beziehen, der aber nach den Annahmen des Gutachtens nicht vorlag.

Ob solche erforderliche Aufklärung tatsächlich in den Behandlungszentren erfolgte, entzieht sich der Kenntnis des Gutachters. Sollte keine oder keine ausreichende Aufklärung erfolgt sein, so müßte die Kausalität der Pflichtwidrigkeit, ähnlich wie bei den sog. Instruktionsfehlern, durch den Patienten substantiiert dargelegt („echter Entscheidungskonflikt"[95])) und gegebenenfalls vom Arzt, der schon die Aufklärung nicht nachweisen konnte, bewiesen werden[96]). Dies ergibt sich daraus, daß nach der von der Rechtsprechung vertretenen Körperverletzungsdoktrin die mangelnde Aufklärung die Einwilligung, die den ärztlichen Eingriff (Rechtsgutsverletzung) rechtfertigt, unwirksam macht. Für den Rechtfertigungsgrund Einwilligung ist der Arzt darlegungs- und beweisbelastet. Gelingt ihm dieser Beweis nicht, kann er sich darauf berufen, daß der Patient auch bei rechtmäßigem Verhalten (angemessene Aufklärung) sich der Behandlung unterzogen hätte. Hier hat nach der Rechtsprechung der Patient substantiiert darzulegen, daß er sich in diesem Falle in einem echten Entscheidungskonflikt befunden hätte[97]). Gelingt ihm das, bleibt der Arzt beweisfällig und haftet.

[94]) BGH NJW 1982, 2121, 2122 — Trochanternagel/Verplattung; NJW 1984, 1810 — Computertomographie; BGHZ 102, 17 = NJW 1988, 763 = JZ 1988, 411 (m. Anm. Giesen) — Elektrokoagulation mit monopolarem oder bipolarem Hochfrequenzstrom; NJW 1988, 765 — Operation/konservative Behandlung; NJW 1988, 1516 — Magenoperation.

[95]) Siehe auch dazu BGH (PPBS) in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 6; Laufs, Arztrecht, Rn. 236ff.

[96]) Siehe Hart, Arzneimitteltherapie, S. 170f.

[97]) Vgl. z. B. BGHZ 90, 103, 111 und die ebenfalls einschlägige Entscheidung des BGH (PPSB) in: Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 6.

b) Selbstbestimmungsaufklärung und Eigenblutspende

Die Selbstbestimmungsaufklärung ist in einem weiteren Zusammenhang von Bedeutung. Immer dann, wenn bei Bluttransfusionen eine Transfusionshepatitis und das Risiko der AIDS-Infektion nicht ausgeschlossen werden können — und das ist auch heute noch wegen der sog. diagnostischen Lücke der Fall —, muß bei „planbaren" Operationen rechtzeitig vor dem Eingriff, bei dem bei einem Patienten intra- oder postoperativ eine Bluttransfusion erforderlich werden kann, eine Aufklärung über die Risiken und über die in Betracht kommenden risikoärmeren Behandlungsalternativen vorgenommen werden[98]). Wenn die Möglichkeit der Eigenblutspende besteht, muß der Patient über diese, in der medizinischen Wissenschaft als am sichersten und risikoärmsten eingestufte Form der Blutübertragung aufgeklärt werden[99]). Der BGH formuliert:

„Ist das aber der Fall, dann ist der Patient nach den Grundsätzen zur Aufklärung über Behandlungsalternativen ... auch über die Vorzüge und Nachteile der beiden Transfusionsmethoden aufzuklären und mit ihm abzustimmen, ob die etwaige Transfusion mit eigenem oder fremdem Blut durchgeführt werden soll. ... Selbst wenn ... im Jahre 1987 im Hinblick auf die damals schon öffentlich geführte Diskussion mit der Möglichkeit einer AIDS-Erkrankung als Folge einer Bluttransfusion mit fremdem Blut weithin gerechnet wurde, so konnte doch die Aufklärung über die Bluttransfusion mit Eigenblut und deren Vorzüge grundsätzlich nicht entfallen, da die Ärzte jedenfalls nicht annehmen konnten, daß auch diese Vorzüge ihren Patienten bekannt waren."

Die letzten Sätze des Zitats beziehen sich auf die Einschränkung der Risikoaufklärung, wenn es sich um allgemeine, als bekannt vorauszusetzende Risiken handelt[100]). Diese Situation bestand jedenfalls für die Zeit vor 1987 nicht und wird wahrscheinlich auch später trotz der öffentlich geführten Diskussion nicht unterstellt werden dürfen. Ein öffentliches Bewußtsein über das Hepatitis-Risiko und das AIDS-Risiko bei Transfusionen hat sich wenn überhaupt erst in der jüngsten Zeit entwickelt. Darüber hinaus geht es

[98]) BGH NJW 1992, 743, 744; siehe auch Eberbach, Rechtsprobleme der HTLV III-Infektion (AIDS), 1986, 47ff.; zu den Überprüfungs- bzw. Untersuchungspflichten der Krankenhausträger und Ärzte hinsichtlich der HIV-Kontaminierung von Blut und Blutprodukten, das von anderen Unternehmen bezogen wird, siehe die genannte Entscheidung und Eberbach, a.a.O., S. 53ff. Beim Bezug der Produkte von als zuverlässig bekannten Herstellern, die die Sicherheitsanforderungen beachten und deren Produkte keinen Anlaß zu einem Gefahrverdacht gaben, lehnt der BGH (S. 743) eine entsprechende Prüfpflicht ab.

[99]) BGH NJW 1992, 743, 744; siehe auch die Besprechung dieses Urteils von Spickhoff, Zur Haftung für HIV-kontaminierte Blutkonserven, JZ 1991, 756ff. und ebenfalls Lippert, Die Eigenblutspende — Medizin — Organisation — Recht-, VersR 1992, 790ff., der dem Urteil ohne Vorbehalt zustimmt.

[100]) Vgl. dazu ebenfalls BGH NJW 1992, 743 m.w.N..

bei den Einschränkungen der Verpflichtung zur Aufklärung durch die Rechtsprechung um die Unterstellung eines medizinischen Basiswissens von Laien, das hinsichtlich allgemeiner Wundinfektionsgefahren und Embolien vielleicht existiert, aber bei den komplexen hier diskutierten Zusammenhängen kaum unterstellt werden darf.

Das zitierte Urteil des BGH bezieht sich auf die Zeit 1987 und kann deshalb nicht ohne weiteres auf die Zeit davor übertragen werden. Ob man die angenommene Aufklärungspflicht schon auf eine Zeit ab 1981 — oder sogar davor — ausdehnen kann, erscheint nicht unzweifelhaft. Klärungsbedürftig ist, ob hinsichtlich des Hepatitis-Transfusionsrisikos damals schon und ab wann hinsichtlich des AIDS-Risikos ein entsprechendes Bewußtsein in der Medizin bestand[101]). Das BGA (Robert Koch-Institut) hat erstmals 1983 ein Merkblatt für Ärzte zum Thema AIDS veröffentlicht und anschließend mehrfach überarbeitet, das in zahlreichen Fach- und Standesorganen nachgedruckt wurde[102]). Wieweit darin unter haftungsrechtlichen Aspekten relevante Informationen über die Risiken von Blutprodukten enthalten waren, entzieht sich der Kenntnis des Gutachters, wäre aber zu überprüfen. Hinsichtlich der Hepatitisrisiken von Blutprodukten hat das Gutachten für Ende 1981 einen Behandlungsfehler für wahrscheinlich gehalten, weil die Ärzteschaft verpflichtet war, sich im Wege der Fortbildung über die verbesserte Nutzen/Risiko-Bilanz des inaktivierten Produkts und die daraus erwachsende negative Bilanz der nicht hepatitissicheren Produkte zu informieren und entsprechend zu handeln. Das könnte für das Hepatitis-Transfusionsrisiko ebenso gelten, bedarf aber der Überprüfung. Es sei darauf hingewiesen, daß unter der Voraussetzung, daß das Risiko mit Bestimmtheit durch die Eigenblutspende ausgeschlossen werden konnte, auch schon ein Behandlungsfehler in Betracht kommt, so daß eine Pflicht zur Aufklärung hinsichtlich dieses Risikos nicht mehr bestanden hätte.

Es sei in diesem Zusammenhang weiter darauf hingewiesen, daß diese Verpflichtung zur Aufklärung einerseits den Krankenhausträger, andererseits den Chefarzt als Organisationspflicht, zum dritten den behandelnden Arzt in concreto[103]) trifft.

3. Verletzung der Dokumentationspflicht

Die ärztliche Dokumentationspflicht bezweckt primär die Sicherung der ordnungsgemäßen Behandlung des Patienten (therapeutischer Zweck)[104]). Die Dokumentation hat deshalb auch eine Informationsfunktion für andere behandelnde und weiterbehandelnde Ärzte. Daneben bezweckt sie die Informationssicherung des Patienten; der BGH spricht von einer Rechenschaftspflicht zur Ermöglichung von Kontrolle[105]). Sie besteht nicht im Interesse des Patienten an der Durchsetzung möglicher haftungsrechtlicher Ansprüche[106]). Die Dokumentationspflicht ist die Grundlage und Stütze des Einsichtsrechts des Patienten in die Krankenunterlagen und dient insofern dem Ausgleich der strukturellen Asymmetrie in der Angewiesenheitsrelation zwischen Arzt und Patient[107]). Ausgehend von dieser Zwecksetzung muß die Dokumentation wahr, vollständig und klar sein und muß die Behandlung begleiten[108]). Die Rechtsprechung hat in vielen Entscheidungen zum Umfang der Dokumentationspflicht Stellung genommen und dadurch eine Reihe von Einzelpflichten festgelegt[109]). Ob und in welchem Umfang eine Verpflichtung zur Dokumentation besteht, ist nach deren Zweck zu beurteilen[110]).

Von Interesse ist im vorliegenden Zusammenhang insbesondere, ob und gegebenenfalls ab wann eine ärztliche Dokumentationspflicht auch in Bezug auf die Chargennummer der verordneten Blutprodukte bestand. Da die Dokumentation die Behandlung sichern soll, zur Behandlung auch die Gefahrabwendung gehört, hat sie auch die Funktion, die Wahrnehmung der Gefahrenabwendungspflicht niederzulegen. Die Gefahrenabwendungspflicht ist Teil der Pflicht zu standardgemäßer Behandlung. Die Behandlung ist die Grundlage der Dokumentation. Das medizinisch Erforderliche muß dokumentiert werden. Wenn die Gefahrenabwendung medizinisch indiziert ist, dann muß sie auch dokumentiert werden.

Diese Pflicht zur ärztlichen Gefahrabwendung bestand nach den medizinischen Annahmen des Gutachtens und den auf dieser Basis entwickelten Bewertungen spätestens Ende 1983. Daraus folgt, daß auch ab diesem Zeitpunkt eine Pflicht zur Chargendokumentation bestand. Der Nachvollzug der Behandlung war medizinisch, die Kontrolle der Behandlung durch den Patienten nur möglich, wenn die Charge dokumentiert wurde, denn nur so konnte der Patient durch eine spätere Chargenüberprüfung beim Hersteller Sicherheit darüber gewinnen, nicht mit einem kontaminierten Blutprodukt behandelt worden zu sein.

---

[101]) Vgl. auch dazu die Ausführungen in BGH NJW 1992, 743, 744 linke Spalte.

[102]) BGA-Tätigkeitsbericht 1985, S. 140.

[103]) Auch dazu BGH NJW 1992, 743, 744; BGH AHRS 4490/2b und NJW 1956, 1106; RGRK-BGB-Nüßgens § 823 Anh. II Rn. 85ff.

[104]) Vgl. allgemein zur Dokumentationspflicht BGB-RGRK-Nüßgens § 823 Anh. II Rn. 259ff.

[105]) Zentral BGHZ 72, 132, 138; BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 262; zuletzt zu Zweck, Umfang und Folgen der Dokumentationspflicht(verletzung) BGHZ 99, 391, 396f. im Rahmen von Ausführungen zu fehlenden Befundsicherungen sowie BGHZ 106, 146 und BGH NJW 1989, 764.

[106]) Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 135 mit Rechtsprechungsnachweisen.

[107]) Sie spielt eine wesentliche Rolle bei der Herstellung einer vorprozessualen und prozessualen „Waffengleichheit" zwischen Arzt und Patient, Francke/Hart, Ärztliche Verantwortung, S. 79f.

[108]) Wasserburg, Die ärztliche Dokumentationspflicht im Interesse des Patienten, NJW 1980, 617, 619.

[109]) Eine Zusammenstellung der wichtigsten Entscheidungen bei BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 261f.; Francke/Hart, Ärztliche Verantwortung, S. 81f.

[110]) BGB-RGRK-Nüßgens § 823 Anh. II Rn. 262.

Die Verletzung einer solchen Verpflichtung führt allerdings nicht zu einem selbständigen Schadensersatzanspruch, sondern zu Beweiserleichterungen bis zur Umkehr der Beweislast zugunsten des Patienten hinsichtlich der Kausalität bzw. des Verschuldens bezüglich eines Behandlungsfehlers[111]). Dokumentationslücken können auch den Beginn der Verjährung möglicher Schadensersatzansprüche hinausschieben, soweit sie die dafür erforderliche Kenntnis des Patienten vom Behandlungsgeschehen verzögern[112]).

III. Haftungsrechtliche Pflichten des Staates

Staatshaftungsrechtlich werden im Bereich mittelbarer Rechtsgutsverletzungen nur drittschützende Amtspflichten relevant[113]). Im folgenden werden deshalb zunächst die Amtspflichten des BGA (1) dargestellt, aufgrund derer das Amt nach Ansicht des Gutachters verpflichtet war, im Zeitraum 1981 bis 1985 sicherheitsrechtliche Maßnahmen zu ergreifen. Alsdann werden die Voraussetzungen eines Drittschutzcharakters von Amtspflichten allgemein und in der konkreten Fallkonstellation untersucht (2). Ein knapper Exkurs zu Amtspflichten der Länder (3) bildet den Abschluß dieses Teils. Die weiteren Tatbestandsvoraussetzungen der Staatshaftung werden unter D IV 3 behandelt.

1. Amtspflichten des BGA

Die Amtspflichten der Bundesoberbehörde ergeben sich primär aus dem Arzneimittelgesetz und darauf basierenden sonstigen Rechts- oder Verwaltungsvorschriften. Die Wahrnehmung solcher Amtspflichten ist hoheitliche, nicht fiskalische Tätigkeit. Entscheidend für diese Differenzierung ist, ob die Handlung des Amtsträgers als Wahrnehmung bürgerlich-rechtlicher (fiskalischer) Belange anzusehen ist oder sich als Wahrnehmung von der Körperschaft übertragenen Hoheitsrechten darstellt[114]). Es kommt insoweit auf den Einsatz öffentlichrechtlicher Instrumente an[115]). Auch der Bereich der staatlichen Überwachung privater Tätigkeit rechnet unter die Ausübung eines öffentlichen Amtes[116]). Die Tätigkeit der Bundesoberbehörde sowie ihrer Mitarbeiter ist daher hoheitliche Tätigkeit in Ausübung eines öffentlichen Amtes und umfaßt sowohl den Zulassungs-[117]) wie auch den Nachmarktkontrollbereich[118]) nach dem AMG.

Nach den Ausführungen in Teil C II dieses Gutachtens ist also insgesamt festzuhalten, daß — unter der Voraussetzung der Richtigkeit der tatsächlichen und medizinischen Annahmen — folgende Maßnahmen 1981 bzw. im Herbst 1983 durch das BGA zu ergreifen waren:

— Hinsichtlich HBV/HCV: Ruhen der Zulassungen gemäß § 30 I (analog) i. V. m. § 25 II Nr. 5 AMG wegen der Bedenklichkeit hinsichtlich der HBV/HCV-Infektionsgefahren, mindestens nachträgliche Auflage der Inaktivierung;

— hinsichtlich minderschwerer Hämophilie: Ruhen der Zulassungen gemäß § 30 I (analog) i. V. m. § 25 II Nr. 5 AMG wegen der Bedenklichkeit hinsichtlich der HIV-Infektionsgefahr, mindestens nachträgliche Auflagen der Inaktivierung, des Verbots der Mischung von Plasmen verschiedener Herkunft, der Begrenzung der Poolgröße und der Einführung des Hepatitis B/Core-Tests gemäß §§ 28 II, 30 I, 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I VwVfG;

— hinsichtlich der schweren Hämophilie: Ruhen der Zulassungen gemäß § 30 I (analog) i. V. m. § 25 II Nr. 5 AMG wegen der Bedenklichkeit hinsichtlich der HIV-Infektionsgefahr, mindestens nachträgliche Auflagen im zuvor angegebenen Umfang gemäß §§ 28 II, 30 I, 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I VwVfG;

— hinsichtlich anderer Indikationen: Ruhen der Zulassungen oder Indikationsbeschränkungen.

— Für diese Maßnahmen mußte der Sofort-Vollzug angeordnet werden.

Die Maßnahmen standen nicht im Entscheidungsermessen der Behörde. Die Behörde mußte handeln. Diese risikoabwehrenden Maßnahmen nicht zu ergreifen, verletzte die bestehenden Amtspflichten der Bundesoberbehörde. Die sicherheitsrechtliche und die haftungsrechtliche Bewertung entsprechen sich.

2. Der drittschützende Charakter der Amtspflichten

Die Verletzung der Amtspflichten führt jedoch nur dann zur (mittelbaren) Staatshaftung nach § 839 BGB i. V. m. Art. 34 GG, wenn die jeweils verletzten Amtspflichten drittbezogen sind. Da über einen Drittbezug von Amtspflichten Ausführungen im AMG fehlen und auch Rechtsprechung zu der Frage der Drittbezogenheit von Amtspflichten der Gesund-

---

[111]) Hart, Arzneimitteltherapie, S. 165ff. mit umfassenden Nachweisen.

[112]) BGH NJW 1985, 2194; Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 138.

[113]) Vgl. dazu und insgesamt zum folgenden die Fallstudie von Brüggemeier, Staatshaftung für HIV-kontaminierte Blutprodukte, 1994. Die Ergebnisse dieser Studie und des vorliegenden Gutachtens entsprechen sich weitgehend.

[114]) BVerfGE 16, 27, 62; BGH NJW 1973, 1650, 1651f.

[115]) BGHZ 102, 280, 283; 97, 312, 314f.

[116]) BGH NJW 1973, 1650, 1652 zur staatlichen Lebensmittelüberwachung; BGH VersR 1963, 856; Blankenagel, Die „Amtspflichten gegenüber einem Dritten" — Kasuistik ohne Systematik?, DVBl 1981, 15, 22.

[117]) Knothe, Staatshaftung, S. 19f.

[118]) Knothe, Staatshaftung, S. 19f.; Wolter, Die Haftungsregelung, DB 1976, 2001, 2005f.

heitsbehörden[119]), insbesondere der Bundesoberbehörde nicht vorhanden ist, muß auf die allgemein entwickelten Regeln der Drittschutzdogmatik zurückgegriffen werden.

Grundsätzlich orientiert sich die Drittbezogenheit der Amtspflichten danach daran, ob sie ausschließlich im Interesse der Allgemeinheit bestehen oder ob sie (zumindest auch) die Interessen des geschädigten Einzelnen bezwecken[120]).

a) Individualisierbarkeit des geschädigten Einzelnen

Die Amtspflicht muß (auch) gerade gegenüber dem einzelnen Geschädigten bestehen[121]). Der BGH hat darauf abgestellt, ob

> „die Erledigung des Amtsgeschäfts, (. . .), eine so große und unbestimmte Zahl von Personen trifft, daß diese der Allgemeinheit gleichzusetzen sind, oder ob die Verknüpfung der Amtshandlung mit den Interessen einzelner Betroffener oder eines bestimmten Personenkreises nach der Natur des Amtsgeschäfts bereits so stark ist, daß die Wahrung der Interessen der Allgemeinheit (. . .) nicht mehr überwiegt oder der Amtshandlung nicht das entscheidende Gepräge geben" [122]).

Insoweit könnte ein Drittbezug der die Bundesoberbehörde treffenden Amtspflichten problematisch sein, da der Kreis derjenigen, die zu den Konsumenten eines Arzneimittels gehören (werden) bzw. zu den durch ein Arzneimittel Geschädigten zählen (werden), weder zum Zeitpunkt der Zulassung noch bei Nachmarktkontrollmaßnahmen von vornherein bestimmt ist.

Zwar ist eine Gruppenbildung im Hinblick auf bestimmte Erkrankungen möglich. So stellen Bluter eine relativ abgrenzbare Konsumentengruppe dar[123]), doch werden Blut und Blutprodukte nicht nur von diesen benötigt. Der Kreis derjenigen, die etwa bei Operationen auf diese Arzneimittel angewiesen sind, läßt sich ex ante nicht bestimmen, weder im Zeitpunkt der Zulassung noch bei Nachmarktkontrollmaßnahmen.

Aus dieser scheinbar fehlenden Individualisierbarkeit der potentiellen Dritten läßt sich jedoch ein Drittbezug der Amtspflichten nicht generell verneinen[124]), da sich Rechtsprechungsentscheide finden, in denen ein Drittbezug von Amtspflichten unabhängig von einer derartigen Individualisierbarkeit angenommen wurde.

So hat der BGH entschieden, daß für die Haftung aus Amtspflichtverletzung eines Notars Dritte nicht nur die unmittelbar Betroffenen des Amtsgeschäfts sind, sondern

> „alle Personen, deren Interesse nach der besonderen Natur des Rechtsgeschäfts durch dieses berührt wird (. . .), auch wenn sie durch die Amtsausübung nur mittelbar und unbeabsichtigt betroffen werden" [125]).

Diese Wertung hat der BGH jüngst auch bei Amtspflichtverletzungen durch Grundbuchbeamte zugrundegelegt: Dritter i. S. d. § 839 BGB ist nicht nur derjenige, auf dessen Antrag oder in dessen Interesse die Eintragung erfolgt, sondern jeder, der im Vertrauen auf die richtige Handhabung der Grundbuchgeschäfte am Rechtsverkehr teilnimmt[126]). Ebenso wurde zu Amtspflichtverletzungen der Baubehörden entschieden: Die Pflicht der Baugenehmigungsbehörde, ordnungsgemäß die Standsicherheit von Bauwerken zu prüfen, ist grundsätzlich drittbezogen[127]), obwohl die potentiell Betroffenen ex ante nicht individualisierbar sind. Der Kreis der geschützten Dritten ist nach dem Zweck der Amtspflicht zu bestimmen. Der Amtspflicht zur Prüfung der Standsicherheit komme die Aufgabe zu, Gefahren vorzubeugen, die der Allgemeinheit oder ihren Gliedern durch den Einsturz standunsicherer Bauwerke drohen; mithin gehöre zum Kreis der Dritten jeder, „der als Bewohner, Benutzer, Besucher, als Nachbar oder als Vorübergehender oder als Arbeiter zu dem Bauwerk in Beziehung tritt" [128]). In Fortführung dieser Rechtsprechung haben die Gerichte zur Problematik der Überplanung von Altlasten ausgeführt, daß die Amtspflichten nicht nur gegenüber den Personen bestehen, die im Zeitpunkt der Planungsentscheidung bereits Eigentümer von im Planungsgebiet gelegenen Grundstücken sind, sondern ebenso gegenüber deren Rechtsnachfolgern oder Nutzungsberechtigten[129]).

Aufgrund des Schutzzwecks der Amtspflicht im Bereich der Überplanung von Altlasten wurde eine Eingrenzung des Kreises der Dritten dahingehend angenommen, daß Personen, bei denen eine Gefährdung von Leben und Gesundheit nicht besteht und die keine Verantwortung für den Schutz dieser Gesundheitsinteressen tragen, nicht in den Schutzbereich der Amtspflicht fallen[130]). Bestehe aber eine derartige Verpflichtung bzw. seien das Leben und die Gesundheit gefährdet, so fallen diese Dritten auch in den Schutzbereich der Pflicht, denn die Entscheidung der

---

[119]) Lediglich zur Plichtverletzung durch mangelnde Trinkwasserüberwachung, vgl. BGH BB 1957, 277; eine Entscheidungsbegründung wurde nicht abgedruckt.

[120]) BGHZ 39, 358, 362 = JZ 1973, 707; BGH NJW 1965, 200; MüKo-Papier, § 839 Rn. 193; Palandt-Thomas, BGB § 839 Rn. 47 ff.

[121]) MüKo-Papier, § 839 Rn. 191; Palandt-Thomas, BGB § 839 Rn. 47 ff.; Knothe, Staatshaftung, S. 74.

[122]) BGHZ 35, 44, 50 f.

[123]) Knothe, Staatshaftung, S. 97.

[124]) Abgesehen davon, daß die haftungsbegrenzende Funktion des Drittbezuges bei fehlender Individualisierbarkeit insoweit leerlaufen würde, als dann eine Haftung gänzlich ausgeschlossen wäre, § 839 BGB also bedeutungslos würde, was dem Zweck des § 839 BGB entgegenstünde, vgl. Knothe, Staatshaftung, S. 97 f.

[125]) BGH NJW 1966, 157.

[126]) BGH NJW 1994, 650 ff.

[127]) BGHZ 39, 358.

[128]) BGHZ 39, 358, 364.

[129]) BGH NJW 1990, 381, 383 = BGHZ 108, 224; BGH NJW 1993, 384, 384; BGH NJW 1993, 2303, 2304; die Rechtsprechung ablehnend Schink, Konfliktbewältigung NJW 1990, 351, 356.

[130]) BGH NJW 1990, 1038, 1040 = BGHZ 109, 380.

Behörde (Planungsbehörde) sei insoweit nicht personen-, sondern objektbezogen[131]). Dieser objektbezogene Ansatz scheint auch der Seilbahnentscheidung des BGH[132]) zugrundezuliegen. Nach der Beurteilung des Gerichts lagen im Schutzbereich der Aufsichtspflicht

> „alle, aber auch nur diejenigen, (...), denen als Glieder der Allgemeinheit Gefahren für Leben, Gesundheit und Eigentum bei einem nicht ordnungsgemäßen Betrieb der Bahn drohen"[133]).

Mithin kann aus dem Umstand allein, daß im Zeitpunkt der Aufsichtsentscheidung der Behörde Dritte insoweit nicht individualisierbar sind, kein Argument gegen einen Drittbezug der Amtspflichten hergeleitet werden[134]), denn auch hier erfolgt die Aufsicht objektbezogen im Hinblick auf einzelne Arzneimittel.

b) Fallgruppen des Drittbezuges von Amtspflichten

Aufgrund der sehr allgemeinen Formel zur Begründung des Drittbezuges, ob die Amtspflicht nur im Interesse der Allgemeinheit besteht oder (zumindest auch) die Interessen des geschädigten Einzelnen zu schützen bestimmt ist, und der Vielzahl möglicher (denkbarer) Amtspflichten wurden Fallgruppen systematisiert, die die Wertung „Drittbezug" präzisieren.

Zu diesen Fallgruppen zählen insbesondere

— unerlaubte Handlungen (aa),

— Verletzungen subjektiver öffentlicher Rechte (bb) und

— Verletzungen von Überwachungs- und Aufsichtspflichten (cc).

Sie werden im folgenden knapp dargestellt. Bei den ersten beiden Fällen handelt es sich um unmittelbare administrative Verletzungen von Rechtsgütern Dritter, bei dem letzten um mittelbare, zu denen auch die hier behandelten Fälle von Pflichtverletzungen des BGA gehören. Die Verletzung tritt dort erst aufgrund und als Folge eines Verhaltens (Handeln oder pflichtwidriges Unterlassen) der Behörde ein, das eine Verletzung durch einen anderen ermöglicht und auslöst (pharmazeutischer Unternehmer, Arzt)[135]).

aa) Drittbezug bei deliktischen Eingriffen

Einen klassischen Fall des Drittbezuges von Amtspflichten stellt die Fallgruppe „unerlaubte Handlungen" dar. Begeht ein Beamter in Ausübung eines öffentlichen Amtes eine unerlaubte Handlung, so liegt hierin eine drittbezogene Amtspflichtverletzung. Dritter ist der jeweils Geschädigte[136]).

Diese bereits auf das RG[137]) zurückgehende Beurteilung betrifft jedoch lediglich Fallgestaltungen, in denen der Beamte die geschützten Interessen des privaten Dritten unmittelbar verletzt[138]). Der BGH hat sich dieser Beurteilung angeschlossen und ausgeführt, daß die in diesem Fall problematisierte Amtspflicht zur wahrheitsgemäßen Auskunft zwar lediglich im Interesse der Allgemeinheit bestehe, der Beamte jedoch dann, wenn er durch Abgabe falscher Erklärungen in einer gegen die guten Sitten verstoßenden Weise einem Dritten vorsätzlich Schaden zufügt, eine drittbezogene Amtspflicht verletzt:

> „Ein Beamter, der in einer den Tatbestand des § 826 BGB (§§ 823 ff. BGB[139])) erfüllenden Weise durch Ausübung seiner Amtsgewalt einem Dritten Schaden zufügt, verletzt eine ihm diesem Dritten gegenüber obliegende Amtspflicht"[140]).

Denn hier wurden Pflichten verletzt, die jedermann nach allgemeinen Grundsätzen treffen, und der Beamte soll insoweit nicht besser gestellt werden[141]).

Soweit die Bediensteten/Beamten der Bundesoberbehörde die Rechte und Rechtsgüter Dritter i. S. d. §§ 823 ff. BGB unmittelbar verletzt hätten, wäre anzunehmen, daß drittbezogene Amtspflichten vorliegen[142]). Um solche Fälle geht es im vorliegenden Zusammenhang aber nicht.

bb) Drittbezug bei Verletzung subjektiver öffentlicher Rechte

Eine Drittbezogenheit von Amtspflichten wird auch dann angenommen, wenn subjektive öffentliche Rechte verletzt oder subjektive öffentlichrechtliche Ansprüche nicht erfüllt werden[143]). Diese Ansprüche können sich aus Gesetz, Vertrag oder vertragsähnlichen Sonderbeziehungen des öffentlichen Rechts ergeben[144]) und korrespondieren mit einem entsprechenden Leistungsanspruch des Dritten.

---

[131]) BGH NJW 1990, 1038, 1040; BGH NJW 1993, 2303, 2304.

[132]) BGH NJW 1965, 200.

[133]) BGH ebd.

[134]) Knothe, Staatshaftung, S. 98 ff.

[135]) Das bedeutet auch, daß die Überwachungsbehörde keinesfalls haftet, wenn es trotz pflichtgemäß getroffener Maßnahmen zu einem Verstoß seitens des pharmazeutischen Unternehmers kommt! Im Einflußbereich des BGA liegen nur zulassungsbezogene Maßnahmen, nicht verhaltensbezogene Maßnahmen (z. B. Rückruf).

[136]) MüKo-Papier, § 839 Rn. 196.

[137]) RGZ 140, 423, 430; RGZ 154, 117, 123.

[138]) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 34.

[139]) Einfg. d. Verf.; so BGHZ 16, 111, 113; BGHZ 23, 36, 47; BGHZ 69, 128, 138; BGHZ 78, 274, 279; der Drittbezug bei unerlaubter Handlung wurde in BGHZ 60, 371, 373 f deshalb verneint, weil die klagende Körperschaft selbst Trägerin der Aufgaben war.

[140]) BGHZ 14, 319, 324.

[141]) Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 159 m. w. N.; Knothe, Staatshaftung, S. 76 ff., 82 ff.; MüKo-Papier, § 839 Rn. 170; BGHZ 16, 111, 113; BGHZ 23, 36, 47; BGHZ 69, 128, 138; BGHZ 78, 274, 279.

[142]) und in diesem Fall dann auch verletzt wurden.

[143]) Müko-Papier, § 839 Rn. 192.

[144]) Müko-Papier, § 839 Rn. 195.

Dies gilt entsprechend für Ermessensentscheidungen der Behörden:

> Soweit die öffentlichrechtlichen Vorschriften drittschützend sind[145]), hat der geschützte Dritte einen Anspruch auf ein diesen Bestimmungen entsprechendes Verhalten der Behörden. Sind z.B. Bauvorschriften nachbarschützend, so hat der Nachbar einen Anspruch darauf, daß die Baubehörde sich selbst baurechtsgemäß verhält[146]). Der Anspruch besteht bei Ermessensnormen (Entschließungs- und Auswahlermessen) auf eine ermessensfehlerfreie Entscheidung[147]); der Ermessensspielraum kann im Einzelfall derart reduziert sein, daß nur noch eine Entscheidung „richtig" ist (Ermessensreduzierung auf Null) mit der Folge, daß dann der Anspruch auf eine ermessensfehlerfreie Entscheidung einem Anspruch auf ein bestimmtes Verhalten gleichkommt[148]). Auch dies könnte im vorliegenden Zusammenhang der Fall sein, weil das BGA zum Eingreifen verpflichtet war. Der Sachverhalt liegt aber der folgenden Fallgruppe näher.

cc) Drittbezug bei Verletzung von Überwachungs- und Aufsichtspflichten

Handelt es sich bei den Gruppen aa) und bb) um Fallgestaltungen, in denen Rechte und Rechtsgüter Dritter unmittelbar durch die öffentliche Gewalt verletzt werden, so ist die Begründung der Drittbezogenheit von Überwachungs- und Aufsichtspflichten des Staates problematischer, wenn es sich um Sachverhalte handelt, in denen typischerweise ein privater anderer den Dritten verletzt (der andere ist unmittelbarer Störer, Verletzer), während dem Staat die Aufgabe der Überwachung der privaten, meist wirtschaftlichen Aktivität oblag.

Inwieweit die Amtspflicht zur Überwachung privatwirtschaftlicher Tätigkeit nicht nur „im Allgemeininteresse" (private Dritte dementsprechend lediglich reflexartig begünstigt sind) erfolgt, sondern „die Rechte eines Dritten zu schützen" bestimmt sind, ist umstritten.

Grundlegend für die Beurteilung der Drittbezogenheit von Aufsichts(Amts-)pflichten sind Entscheidungen des BGH zur Aufsicht über technische Betriebe sowie zur Bauaufsicht.

Unter Bezugnahme auf Entscheidungen zur baupolizeilichen Amtspflicht[149]) hat der BGH[150]) ausgeführt, daß die staatliche Aufsicht über technische Betriebe (Überwachung einer der Personenbeförderung dienenden Seilbahn) dem Zweck diene, die Allgemeinheit vor den bei einem nicht ordnungsgemäßen Betrieb entstehenden Gefahren zu schützen. Dieser der Gefahrenabwehr dienende Zweck sei polizeilicher Art. Mithin

> „sollen alle, aber auch nur diejenigen, geschützt werden, denen als Glieder der Allgemeinheit Gefahren für Leben, Gesundheit und Eigentum bei einem nicht ordnungsgemäßen Betrieb"[151]) drohen.

Der BGH präzisiert diese Aussage in einer anderen Entscheidung[152]):

> „Indem diese Bestimmungen und die ihnen entsprechenden Amtspflichten dem Schutz der Allgemeinheit — . . . — dienen, schützen sie jedes Glied der Allgemeinheit, das von der Gefahr mangelnder Standsicherheit bedroht wird, also jeden, der als Bewohner, Benutzer, Besucher . . . oder als Vorübergehender . . . oder Arbeiter zu dem Bauwerk in Beziehung tritt und auf die Standsicherheit vertrauen darf. . . . Stets aber ist Voraussetzung, daß es sich um eine Auswirkung der Gefahr handelt, vor der die behördliche Prüfung der statischen Berechnung die Allgemeinheit und damit jeden im Einzelfall Bedrohten schützen soll."

In bezug auf den Schutz von Leben, Gesundheit und Eigentum wurde also ein Drittbezug der (Aufsichts-) Amtspflicht angenommen[153]). Auch eine jüngste Entscheidung zu den Aufsichtpflichten eines Wasser-

---

145) vgl. BGHZ 74, 144 hierzu näher D III, 1, c.

146) BVerwGE 11, 95 = DVBl 1961, 125.

147) BGHZ 74, 144.

148) BVerwGE 11, 95; Drews/Wacke/Vogel/Martens, Gefahrenabwehr, § 32, 3.; Bachof, DVBl 1961, 129; Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 188 ff.

149) BGHZ 39, 358, 363 ff.

150) BGH NJW 1965, 200.

151) BGH, ebd.

152) BGHZ 39, 358, 363 f.

153) Die Klage wurde im konkreten Fall jedoch abgewiesen, da der Kläger einen reinen Vermögensschaden geltend machte, dieser aufgrund des rechtsgutsbezogenen Ansatzes jedoch nicht in den Schutzbereich dieser Amtspflicht fiel, BGH NJW 1965, 200, 201; dies scheint auch der Grund zu sein, weshalb ein Drittbezug der Amtspflichten im Bereich der Versicherungsaufsicht vom BGH verneint wurde, BGH NJW 1972, 577. Ohne jedoch rechtsgutsbezogen zu argumentieren, begründete der BGH die ablehnende Entscheidung damit, daß das Versicherungswesen als Massengeschäft sich weitgehend einer individualisierten Betrachtung entziehe, BGH NJW 1975, 577, 579, mithin das Bundesaufsichtsamt für das Versicherungswesen ausschließlich dem Allgemeininteresse diene, indem es die Belange der Versicherten als Gesamtheit der Versicherten und nicht eines einzelnen Versicherten zu wahren habe, BGH ebd.. Der einzelne Versicherte werde insoweit lediglich reflexartig begünstigt, indem ihm ein (auch) durch die staatliche Aufsicht zu gewährleistendes funktionsfähiges Versicherungswesen zur Verfügung gestellt werde. Diese nicht ohne Kritik (Scholz NJW 1972, 1217) gebliebene Entscheidung würde heute wahrscheinlich anders ausfallen, da der BGH in dieser Entscheidung auf seine Rechtsprechung zur Bankenaufsicht verwiesen hat, in diesem Bereich sich die Beurteilung jedoch dahingehend gewandelt hat, daß auch reine Vermögensinteressen in den Schutzbereich einer Amtpflicht fallen können, vgl. BGHZ 74, 144 = NJW 1979, 1354; BGHZ 75, 120 = NJW 1979, 1879. Modifizierend mittlerweile auch die Rechtsprechung zur Altlastenproblematik; soweit der Unternehmer (Bauträger) für Leben und Gesundheit anderer (z.B. spätere Käufer) verantwortlich ist (§ 459 BGB), fällt auch er insoweit in den Schutzbereich der Amtspflicht, vgl. BGH NJW 1990, 381, 383; BGH NJW 1990, 1038, 1040 = BGHZ 109, 380; BGH NJW 1993, 384, 385; BGH NJW 1994, 253, 255.

wirtschaftsamtes bestätigt implizit diese Rechtsprechung[154]).

Eine differenziertere Begründung des Drittbezuges von Amtspflichten im Bereich der Wirtschaftsaufsicht erfolgte durch die Rechtsprechung des BGH insbesondere im Bereich der Bankenaufsicht. Hier hielt der BGH zwar an der grundsätzlichen Beurteilung fest, daß die regelmäßige Schutzrichtung der staatlichen Wirtschaftsaufsicht allgemeinbezogen sei, demnach vornehmlich im öffentlichen Interesse erfolge[155]), führte jedoch aus, daß

„die Aufsicht in einzelnen Bereichen der Wirtschaft neben der Wahrung allgemeiner Belange teilweise auch drittschützende Wirkungen haben (kann[156])), vor allem dann, wenn sie dazu bestimmt ist, Gefahren abzuwehren, die den Gläubigern aufsichtsunterworfener **einzelner** Gewerbetreibender (...) drohen"[157]).

Soweit die Aufsicht allgemeine Anliegen der Wirtschafts-, Kredit- und Bankpolitik betreffe (§ 6 II KWG), so sei „Objekt der Beobachtung und Einwirkung der Kreditapparat als Ganzes oder mindestens in fachlichen oder regionalen Teilen"[158]). In diesem Aufsichtsbereich dienen die Amtspflichten ausschließlich dem Allgemeininteresse und sind nicht drittbezogen.

Die Aufsicht über einzelne Kreditinstitute (§ 6 I KWG) hingegen habe zum Ziel, daß „die Struktur- und Ordnungsvorschriften des KWG und seiner Durchführungsbestimmungen (durchgesetzt werden) und die Gläubiger des einzelnen Kreditinstituts vor Verlusten"[159]) geschützt werden.

Einen derartigen Drittbezug der Aufsichtspflichten begründete der BGH mit drei Argumenten:

(1) Soweit die einzelnen Bestimmungen „Schutzgesetze i. S. v. § 823 II BGB zugunsten der Gläubiger darstellen (...) und die Aufsicht zu gewährleisten hat, daß diese Vorschriften (...) befolgt werden, ist mangels einer einschränkenden Zielsetzung (§ 6 I KWG) anzunehmen, daß die zur Einhaltung dieser Vorschriften ausgeübte Aufsicht zugleich auch dem Gläubigerschutz dient"[160]).

(2) Aus der Gesetzgebungsgeschichte ergebe sich, daß ein verbesserter Einlegerschutz beabsichtigt, die Zielsetzung also die Gefahrenabwehr zum Schutz auch von Individualinteressen war[161]).

(3) Zudem habe das KWG als gewerberechtliches Spezialgesetz ordnungsrechtliche Aufgaben. Deshalb komme der Bankenaufsicht (soweit sie den Gläubigern **einzelner** Kreditinstitute zugute kommt) auch eine ordnungsrechtliche, polizeiliche Funktion zu[162]). Damit sei die Bankenaufsicht auch an der allgemeinen polizeilichen Generalklausel zu messen mit der Folge, daß dann, wenn nach ordnungsrechtlichen (polizeilichen) Grundsätzen im Einzelfall „die Polizeibehörden (Ordnungsbehörden) verpflichtet (siehe 3. 2.[163])) sind, zum Schutz bedrohter Individualinteressen einzugreifen (siehe 3. 1.[164])), (es) sich um Amtspflichten im Sinne von § 839 I BGB (handelt), die den Beamten den geschützten Dritten gegenüber obliegen"[165]).

(3.1.) Ein Tätigwerden der Ordnungsbehörden erfolgt nach allgemeinen polizeilichen Grundsätzen nicht nur um Gefahren für die Allgemeinheit abzuwehren. Der Anknüpfungspunkt des Handelns an die „Gefahr für die öffentliche Sicherheit" beinhaltet nach allgemeiner Definition auch eine Gefährdung von Leben, Körper, Gesundheit, Freiheit, Ehre und Vermögen von einzelnen[166]). Sind derartige gewichtige, eines Schutzes bedürftige Individualinteressen betroffen, so besteht die Ermächtigung zum Tätigwerden auch zum Schutz dieser Individualbelange[167]), der gefährdete Einzelne ist nicht nur reflexartig geschützt. Die Ermächtigungsnorm ist dann auch dem Schutz dieser Individualinteressen zu dienen bestimmt[168]).

(3.2.) Eine Verpflichtung zum Einschreiten kann sich aus Gesetz, aber auch aus allgemeinen Grundsätzen ergeben, insbesondere bei Ermessensentscheidungen. Im Einzelfall kann der Ermessensspielraum derart reduziert sein, daß sich die ansonsten nur auf ermessensfehlerfreie Entschließung gerichtete Pflicht in eine Verpflichtung zum Einschreiten „wandelt"[169]). Ist eine Verpflichtung zum Tätigwerden (aufgrund Gesetzes oder bei Ermessensreduzierung) zum Schutze von Individualinteressen gegeben, folgt daraus, daß ein Anspruch auf Einschreiten korrespondiert. Besteht aber ein derartiger Anspruch auf Tätigwerden, so haben die geschädigten Dritten ein subjektiv-öffentliches

---

[154]) BGHZ 120, 124, 132 — Wasserwirtschaftsamt/Überschwemmung.
[155]) BGHZ 74, 144, 146.
[156]) Einf. d. Verf.
[157]) BGHZ 74,144, 146.
[158]) BGHZ 74,144, 148.
[159]) BGHZ 74,144, 148.
[160]) BGHZ 74,144, 149; die Zielsetzung ist mittlerweile geändert durch das 3. Gesetz zur Änderung des KWG vom 20. 12. 1984. § 6 III KWG bestimmt nunmehr, daß das Aufsichtsamt seine Aufgaben „nur im öffentlichen Interesse" wahrnehme; zur Frage, wieweit der Gesetzgeber durch die Aussage, daß Aufgaben nur im öffentlichen Interesse wahrzunehmen seien, Amtshaftungsansprüche generell ausschließen kann: Brüggemeier, Staatshaftung, S. 40f m. w. N..
[161]) BGHZ 74,144, 150.
[162]) BGHZ 74,144, 152.
[163]) Einfg. d. Verf.
[164]) Einfg. d. Verf.
[165]) BGHZ 74,144, 153; vgl. MüKo-Papier, § 839 Rn. 213.
[166]) Martens, Zum Rechtsanspruch, JuS 1962, 245, 249; Drews/Wacke/Vogel/Martens, Gefahrenabwehr, § 15, 2. b).
[167]) Daß für ein Tätigwerden regelmäßig auch ein öffentliches Interesse gefordert wird, besagt, daß die Polizei dort nicht eingreifen darf, wo es ausschließlich um private Belange geht.
[168]) Bachof, DVBl 1961, 128, 130; Drews/Wacke/Vogel/Martens, ebd.
[169]) Drews/Wacke/Vogel/Martens, Gefahrenabwehr, § 32, 3.; Bachof, ebd.; Martens, Zum Rechtsanspruch, JuS 1962, 245, 250f.

Recht gegenüber der Behörde[170]). Damit ist nicht nur der Drittbezug der Amtspflichten aufgrund der gerade oben (bb) dargelegten Gründe gegeben. Dies hat auch zur Folge, daß die Pflichten sich nicht mehr nur darauf beziehen, die privatwirtschaftliche Tätigkeit des anderen derart zu überwachen, daß die Individualinteressen nicht durch diese verletzt werden. Aus der Anerkennung eines subjektiv-öffentlichen Rechts gegenüber der Behörde folgt vielmehr, daß die Behörde selbst die Pflicht trifft, ihrerseits nicht durch Handeln bzw. Unterlassen in die Rechte und Rechtsgüter der Dritten einzugreifen. Neben die drittbezogene Aufsichtspflicht über den anderen tritt die eigenständige Pflicht zur Erfüllung dieser subjektiv-öffentlichen Ansprüche der Dritten gegenüber der Behörde.

c) Drittbezogenheit der Amtspflichten des BGA im einzelnen

Mit einer der Rechtsprechung folgenden Verknüpfung von historischen, teleologischen und funktionellen Momenten (aa) sowie der polizeilichen bzw. ordnungsrechtlichen (bb und cc) Funktion des Staates im Bereich der Wirtschaftsaufsicht begründet sich der Drittbezug der das BGA treffenden Amtspflichten.

Bei administrativen Schutznormverletzungen, die mittelbar zu individuellen Rechtsgutsverletzungen führen, bestimmt sich der Kreis der anspruchsberechtigten Dritten nach dem Zweck der Amtspflicht. Die Drittbezogenheit der Amtspflicht ist insofern relativ[171]). Es ist deshalb der Schutzzweck des AMG bzw. seiner Einzelnormen zu bestimmen.

aa) Schutzzweck des AMG

Einer der wichtigsten Anlässe der Neuregelung des Arzneimittelrechts 1976 war es, Konsequenzen aus den durch die Contergan-Katastrophe zu Tage getretenen Defiziten der Arzneimittelsicherheit und ihrer Überwachung zu ziehen[172]). War der Gesetzgeber 1961 noch davon ausgegangen, daß ein wirksamer Schutz der Arzneimittelkonsumenten durch die Verantwortlichkeit der Hersteller und Vertreiber gewährleistet sei, so erwies sich diese Annahme aufgrund der eingetretenen Arzneimittelkatastrophen, die zu erheblichen Gesundheitsschäden bei Patienten führten[173]), als nicht gerechtfertigt[174]).

Um derartige Marktversagensfolgen zu verhindern bzw. ihnen zu begegnen, wurde das formelle Registrierungsverfahren durch ein materielles Zulassungsverfahren ersetzt. Diese als Kernstück der Neuordnung bezeichnete Änderung, die eine materielle Prüfung durch das BGA vorsieht[175]), wurde im Interesse einer Verbesserung der Arzneimittelsicherheit angestrebt. Der präventiven Überprüfung wurde eine reaktive Übwachung an die Seite gestellt. Die permanente Nachmarktkontrolle von Arzneimitteln wurde für erforderlich gehalten, weil sich gezeigt hatte, daß häufig erst in der Marktphase gravierende Nebenwirkungen von Arzneimitteln auftraten[176]). Die doppelte Kontrolle von Arzneimitteln, einerseits im materiellen Zulassungsverfahren, andererseits im Nachmarktkontrollverfahren, sollte eine weitgehende Verminderung der Zahl und Schwere von Arzneimittelschäden herbeiführen[177]). Zwar könne „dem Verbraucher"[178]) („den Menschen"[179])) keine absolute Sicherheit garantiert werden, weil Arzneimittel unvermeidbar unsicher seien. Deshalb sollten aber „die Opfer eines Arzneimittelschadens"[180]) auch dann entschädigt werden, wenn weder im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers „noch in demjenigen der Zulassungsbehörde"[181]) ein schuldhaftes Verhalten nachgewiesen werden könne. Wörtlich heißt es im Bericht des Gesundheitsausschusses[182]):

> „Von dieser Erkenntnis ausgehend, teilt der Ausschuß einmütig die Auffassung der Bundesregierung, daß die Opfer eines Arzneimittelschadens auch dann einen Rechtsanspruch auf Entschädigung erhalten sollen, wenn ein schuldhaftes Verhalten weder im Verantwortungsbereich des Herstellers noch in demjenigen der Zulassungsbehörde nachweisbar ist."

Die Formulierungen zeigen, daß der Gesetzgeber selbst von einer Amtshaftung bei schuldhaften Pflichtverletzungen der Überwachungsbehörde ausging. Er nimmt damit an, daß das AMG den Zweck hat, den einzelnen Verbraucher von Arzneimitteln und nicht nur die Allgemeinheit und ihre Arzneimittelversorgung zu schützen. Der Gesetzgeber ging also von einem drittschützenden Charakter der Kontrollpflichten und einer sich daran knüpfenden Haftung des Staates aus. So muß auch die Formulierung von § 1 AMG erklärt werden: Einerseits Sicherung der Versorgung, andererseits Gewährleistung der Sicherheit, beides im Interesse der Allgemeinheit und der Arzneimittelverbraucher.

---

170) Martens, Zum Rechtsanspruch, JuS 1962, 245, 250; Bachof, DVBl 1961, 128f.

171) Papier in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 34 Rn. 168f.; seit BGHZ 16, 111, 113 st. Rspr.; vgl. die jüngeren Urteile BGHZ 90, 310, 312; 92, 34, 51f Bebauungsplan („besondere Beziehung; erkennbar abgegrenzter Bereich"); 106, 323, 331 — Altlasten/Mülldeponie („Zweck der Amtspflicht"); 109, 380, 388f — Altlastenverdacht (Rechtsgutsbezug: „überragende Bedeutung der Rechtsgüter Leben und Gesundheit"); zuletzt BGH NJW 1994, 253 — Altlasten.

172) BT-Drs. 7/3060, 43ff.; siehe auch oben Kapitel A.

173) Fall „Menocil", „Mexaform" und „Chloramphenicol", vgl. die Darstellung bei Knothe, Staatshaftung, S. 2ff. und Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 3ff.

174) Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit, BT-Drs./5091, S. 5.

175) Zwar anhand der Unterlagen, die der pharmazeutische Unternehmer dem Zulassungsantrag beifügt; nach § 25 VI AMG hat das BGA jedoch für verschreibungspflichtige Arzneimittel vor jeder Entscheidung die Zulassungskommission anzuhören.

176) BT-Drs. 7/5091, S. 7f.

177) BT-Drs. 7/5091, S. 9.

178) BT-Drs. ebd.

179) BT-Drs. 7/3060, S. 43.

180) BT-Drs. 7/5091, S. 9.

181) BT-Drs. ebd., Hervorhebung durch d. Verf.

182) Vom 24. 8. 1976, zitiert nach Kloesel/Cran, M 2, Blatt 340.

Durch diese umfassende Zweckbestimmung in § 1 AMG werden aber noch keine konkreten Verhaltenspflichten festgelegt[183]). § 1 AMG hat insoweit lediglich deklaratorische Bedeutung[184]), so daß aus § 1 AMG auch kein Anspruch auf ein bestimmtes Verhalten hergeleitet werden kann[185]). Eine Statuierung und Konkretisierung der Verhaltenspflichten für pharmazeutische Unternehmer[186]) und die Behörden erfolgt aber durch die jeweiligen Einzelnormen des AMG. Soweit die Einzelnormen Verhaltenspflichten der Bundesoberbehörde im Bereich derjenigen Aufgaben und Eingriffsbefugnisse statuieren, die einzelne Arzneimittel im Interesse der Arzneimittelsicherheit betreffen[187]), geschieht die Überwachung auch im Interesse der Arzneimittelkonsumenten. Im Rahmen der einzelne Arzneimittel betreffenden Überwachungspflichten haben die entsprechenden Normen des AMG nicht mehr nur eine (allgemeine) Marktordnungsfunktion, sondern dienen auch dem Zweck, den einzelnen Konsumenten in seiner Gesundheit zu schützen[188]).

bb) Die einzelnen Amtspflichten

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf solche Amtspflichten und Maßnahmen der Bundesoberbehörde, die sicherheitsrechtlich erforderlich waren, d.h. auf die Durchführung gefahrenabwehrender und risikominimierender Maßnahmen. Dabei werden die Ergebnisse unter C II, 1 zugrundegelegt, so daß es ausschließlich auf Widerruf der Zulassung, Ruhensanordnung, Indikationenbeschränkung, nachträgliche Auflagen sowie Maßnahmen in Annexkompetenz ankommt.

aaa) Ruhensanordnung, Rücknahme und Widerruf der Zulassung, §§ 30 I S. 1, 25 II Nr. 5 AMG

Ist ein Arzneimittel bedenklich, so ist gemäß § 30 I S. 1 AMG die Zulassung zu widerrufen, wenn dieser Umstand nachträglich eintritt, § 30 I S. 1 2. Alt. AMG. Ein Ruhen der Zulassung und eine Indikationsbeschränkung sind insbesondere unter Verhältnismäßigkeitsgesichtspunkten[189]) in Betracht zu ziehen. Aufgabe dieser Anordnungsbefugnisse der Bundesoberbehörde ist die Abwehr derjenigen Gefahren, die bei unvertretbar schädlich wirkenden Arzneimitteln drohen.

Die Bedenklichkeit von Arzneimitteln stellt sich als durchgehende Voraussetzung aller behördlichen Maßnahmen in diesem Bereich dar. Sowohl der Widerruf der Zulassung, als auch die Ruhensanordnung und die Indikationenbeschränkung sollen den Verbraucher vor derartigen schädlichen Wirkungen von Arzneimitteln schützen. Alle Maßnahmen haben die Wirkung, daß das betreffende Arzneimittel nicht mehr, vorübergehend nicht oder in einem bestimmten Indikationenbereich nicht verkehrsfähig ist, also nicht mehr oder so nicht mehr in Verkehr gebracht werden darf. Die Anordnungsbefugnisse dienen dem Ziel, bedenkliche, unvertretbar schädliche Arzneimittel vom Verkehr auszuschließen und vom Verbraucher entfernt zu halten[190]). Damit wird die Gefahrenabwehr bzw. -prävention nicht nur durch den Zulassungsversagensgrund des § 25 II Nr. 5 AMG, sondern auch durch das gesetzliche Verkehrsverbot des § 5 AMG beeinflußt; § 5 AMG ist nach allgemeiner Meinung Schutzgesetz zugunsten der Verbraucher[191]). Die in engem Zusammenhang mit diesem Schutzgesetz, dem gesetzlichen Verkehrsverbot, bestehende Überwachungstätigkeit und Sicherheitsgewährleistung durch die Bundesoberbehörde greift zwar schon unter geringeren Anforderungen als das Verkehrsverbot. Dies betrifft jedoch ausschließlich den Grad der Begründetheit des Verdachtes der unvertretbar schädlichen Wirkungen[192]). Anders als im allgemeinen Polizeirecht sind die nach dem AMG als gewerbepolizeilichem Spezialgesetz zuständigen Behörden bereits im (begründeten) Verdachtsfall zu Abwehrmaßnahmen nicht nur berechtigt, sondern gegebenenfalls auch verpflichtet. Insoweit haben sich die Wertungen des AMG gegenüber dem allgemeinen Gefahrenabwehrrecht verselbständigt, sie bleiben aber auf eine gesetzliche Gefahrenentscheidung bezogen[193]). Bis zur eingehenden wissenschaftlichen Begründung des Verdachtes (ab diesem Zeitpunkt greift das gesetzliche Verkehrsverbot unabhängig von einem behördlich angeordneten Verkehrsverbot) hat das Herstellerinteresse am Vertrieb des Arzneimittels hinter dem Verbraucherinteresse am Schutz der Gesundheit zurückzutreten[194]). Dementsprechend bestehen die risikoabwehrenden und risikominimierenden Anordnungsbefugnisse des BGA nicht nur im Allgemeininteresse. Die Eingriffsbefugnisse haben vielmehr auch den Zweck, den Einzelnen vor Gesundheitsschäden zu schützen, die durch den Gebrauch von bedenklichen Arzneimitteln drohen.

---

[183]) Und insofern können aus ihm keine Ansprüche gegen den Staat hergeleitet werden; vgl. Kloesel/Cyran, AMG § 1 Anm. 1 ebenso BVerwG NJW 1993, 3002, 3003 für die Klagebefugnis eines Patienten. Die Voraussetzungen der Klagebefugnis sind allerdings höher als die des Drittschutzes.

[184]) Kloesel/Cyran, AMG, § 1 Anm. 1.

[185]) Kloesel/Cyran, AMG, § 1 Anm. 1.; Hohm, Arzneimittelsicherheit, S. 64.

[186]) Siehe dazu oben C. I.

[187]) Im Gegensatz dazu betreffen die Aufgaben bezüglich der Sicherstellung einer „ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung" eine allgemeine Zielsetzung, so daß in diesem Bereich der Arzneimittelpolitik die Tätigkeit des BGA ausschließlich dem öffentlichen Interesse dient.

[188]) Hart/Reich, Integration, Rn. 95; Vermögensinteressen werden nicht geschützt; zur „gespaltenen Drittbezogenheit vgl. Knothe, Staatshaftung, S. 106ff.

[189]) Auch ohne ausdrückliche gesetzliche Regelung, vgl. hierzu oben C II, 1, a.

[190]) Wolz, Bedenkliche Arzneimittel, S. 22ff.

[191]) BGH NJW 1991, 2351f.; Palandt-Thomas, § 823 Rn. 145; Kullmann, Arzneimittelhaftung, S. 146; Sander, Arzneimittelrecht, § 5 zu Absatz 2, Erl. 3.

[192]) Vgl. oben C II, 1, b, bb.

[193]) Vgl. Di Fabio, Entscheidungsprobleme, NuR 1991, 353, 355f.

[194]) VG Berlin PharmaR 79, 1ff. — Chlofibrat; Kloesel/Cyran, AMG § 5 Anm. 7a.

„Das Ruhen der Zulassung stellt das zugelassene Medikament für den Ruhenszeitraum dem noch nicht oder nicht mehr ... zugelassenen Arzneimittel gleich. In allen drei Fällen bedürfen die Patienten wegen der noch ungeklärten Gefahrensituation besonderen Schutzes."[195])

Darüber hinaus besteht bei diesen Eingriffsbefugnissen kein Entschließungsermessen[196]). Beim Vorliegen des Anordnungsgrundes besteht vielmehr zum Schutze der bedrohten Individual-(Gesundheits-)Interessen eine Eingriffsverpflichtung aufgrund der Vorschriften der §§ 30 I S. 1, 25 II Nr. 5 AMG, so daß es sich auch aus diesem Grunde um Amtspflichten i. S. d. § 839 I BGB handelt, die den Beamten den geschützten Dritten gegenüber obliegen. Insofern kann man auch eine Parallele zu den oben (bb) referierten Fallkonstellationen des Drittschutzes ziehen, was das gefundene Ergebnis zusätzlich absichert.

bbb) Nachträgliche Anordnungen[197])

Nachträgliche Auflagen können von der Bundesoberbehörde gemäß §§ 28 I, 30 I, 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I VwVfG auch dann angeordnet werden, wenn sie einen ansonsten erforderlich werdenden Widerruf der Zulassung durch das insoweit mildere Mittel ersetzen[198]). Liegen diese Voraussetzungen vor, so besteht auch insoweit kein Entschließungsermessen, die Behörde muß vielmehr tätig werden[199]).

Sinn und Zweck dieser Auflagen ist es, die Risiken, die ansonsten zu einer negativen Nutzen/Risiko-Bilanz des Arzneimittels führen würden, zu beseitigen, zumindest zu reduzieren. Insoweit stehen sie in engem Zusammenhang mit dem Maßnahmenkatalog der §§ 30 I, 25 II Nr. 5 AMG, so daß auch in diesem Anordnungsbereich auf die Ausführungen bezüglich des Widerrufs der Zulassung Bezug genommen werden kann. Auch hier ist hauptsächliches Ziel der Maßnahmen, Gesundheitsgefahren, die durch das Arzneimittel zu befürchten sind, zu minimieren oder ganz abzuwehren. Das Risiko für den Verbraucher, durch das Arzneimittel an seinen Rechtsgütern Leben, Körper und Gesundheit verletzt zu werden, soll durch die Auflagen reduziert und beseitigt werden. Da auch die nachträglichen Anordnungen bei Vorliegen der Voraussetzungen hätten ergehen müssen, weil insoweit kein Entschließungsermessen besteht, ist auch aus diesem Grunde davon auszugehen, daß die Befugnisse und Verpflichtungen der Bundesoberbehörde drittschützende Amtspflichten beinhalten.

Erst mit der 2. AMG-Novelle 1986 ist eine gesetzliche Anordnung des Sofortvollzuges der Maßnahmen, die auf § 25 II Nr. 5 AMG beruhen, eingefügt worden, § 30 III S. 2 AMG. Vorher war die Bundesoberbehörde befugt, die sofortige Vollziehensanordnung nach § 80 II Nr. 4 VwGO zu erlassen. Diese Entscheidung liegt zwar im Entschließungsermessen der Behörde. Der Sofortvollzug kann aber angeordnet werden, wenn er im öffentlichen Interesse liegt. Ein öffentliches Interesse an einer Maßnahme ist nach allgemeiner Meinung dann gegeben, wenn Gefahren für die öffentliche Sicherheit und Ordnung bestehen. Zum Kreis der „Gefahren für die öffentliche Sicherheit" wird auch eine Gefährdung von Leben, Körper und Gesundheit (u. a.) von Einzelnen gezählt[200]). Dort, wo Gefährdungen gewichtiger Rechtsgüter des Einzelnen, eben Leben, Körper und Gesundheit zu befürchten sind, wird das Vorliegen eines öffentlichen Interesses nach allgemeiner Meinung bejaht[201]). Dementsprechend ist auch eine Anordnung des Sofortvollzuges durch das BGA den Gesundheitsinteressen von Dritten zu dienen bestimmt. Da zudem im vorliegenden Zusammenhang mit gravierenden Gesundheitsgefährdungen zu rechnen war, dementsprechend Gefahr im Verzuge gegeben war, reduzierte sich das ansonsten bestehende Entschließungsermessen der Bundesoberbehörde derart, daß eine sofortige Vollziehbarkeit der Auflagen hätte angeordnet werden müssen[202]), um die Ausbreitung der Gefahren zu verhindern[203]).

ccc) Information, Empfehlung, Warnung

Eine Informationstätigkeit der Bundesoberbehörde richtet sich an jeweils verschiedene Adressaten (Ärzte, Apotheken, Patienten, die Öffentlichkeit aber auch Ländergesundheitsbehörden) und hat dement-entsprechend eine je verschiedene Zielrichtung. Soweit ein Informationshandeln des BGA innerhalb der Zusammenarbeit mit den Ländergesundheitsbehörden in Betracht kommt, kann insoweit nicht von drittschützenden Amtspflichten gesprochen werden, als daß es hierbei entweder nur um die Koordination der Maßnahmen oder um die Vorbereitung und Unterstützung von Maßnahmen der Ländergesundheitsbehörden geht. Diese treffen eigenständige Pflichten, die unabhängig von einem Handeln der Bundesoberbehörde bestehen[204]). Auch hat das BGA insoweit keine Möglichkeit darauf einzuwirken, daß die aufgrund der Information notwendig werdenden Maßnahmen durch die Länderbehörde auch ergriffen werden, etwa durch eine verbindliche Anweisung an die Länderbehörden. Zwar trifft die Gesundheitsbehörden eine Amtshilfepflicht, die für den Bereich des Arzneimittelrechts durch § 68 AMG konkretisiert

---

[195]) VG Berlin vom 10. 2. 1986 in: Kloesel/Cyran, Entscheidungssammlung E 31 a. E.

[196]) Lediglich unter Berücksichtigung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes steht der Behörde ein Auswahlermessen bezüglich der zu ergreifenden Maßnahmen zu.

[197]) Das Gutachten geht davon aus, daß das BGA das Ruhen der Zulassungen für nicht inaktivierte Präparate entweder 1981 oder/und 1983 anordnen mußte. Die Ausführungen zum drittschützenden Charakter der Auflagenbefugnis werden insofern nur hilfsweise eingeführt.

[198]) Vgl. oben C II, 1, a.

[199]) Vgl. oben C II, 1, b, kk.

[200]) Vgl. nur Drews/Wacke/Vogel/Martens, Gefahrenabwehr, § 15, 2. b.

[201]) Vgl. nur Bachof, DVBl 1961, 130.

[202]) VG Berlin vom 10. 2. 1986 in: Kloesel/Cyran, Entscheidungssammlung E 31.

[203]) Vgl. oben C II, 1, b, ll.

[204]) Vgl. oben C II, 2 und B II.

worden ist. Diese Pflicht liegt aber grundsätzlich ausschließlich im Allgemeininteresse[205]).

Soweit die Befugnis und gegebenfalls die Verpflichtung der Bundesoberbehörde bestand, durch Warn- und Nebenwirkungshinweise in den Packungsbeilagen[206]) auf die Risiken einer HIV-Infektion aufmerksam zu machen, war diese Pflicht drittbezogen. Warnhinweise dienen dem Zweck[207]), dem Patienten einerseits die für die gesundheitsbezogene Selbstbestimmungsentscheidung notwendigen Informationen bereitzustellen, andererseits aber auch dem Patienten die Möglichkeit zu gegeben, sich entsprechend der Warnhinweise zu verhalten. Dies ist bei Risiken, die zur Folge haben, daß der Patient selbst infektiös wird und andere gefährden kann, offensichtlich. Verschärft tritt dieser Drittbezug bei öffentlichen Warnungen zutage, die zudem „lediglich" in Annexkompetenz unter den Voraussetzungen des Vorliegens des begründeten Verdachts der unvertretbar schädlichen Wirkungen angeordnet werden können[208]). Öffentliche Warnungen dienen dem Ziel, möglichst weite Teile der potentiell Betroffenen (als Arzneimittelverwender, Patient und Nichtpatient) in relativ kurzer Zeit zu erreichen, um so eine Verhaltensanpassung zum Schutze der Gesundheit zu erzielen.

Damit sind die bestehenden Risikoabwehrnormen drittschützend. Das gefundene Ergebnis wird im folgenden nochmals anhand der jüngsten Stellungnahme von Brüggemeier[209]) überprüft.

d) Brüggemeiers Position und Gesamtwürdigung

Mit dem Problem des Drittschutzcharakters von Amtspflichten im Arzneimittelbereich hat sich jüngst Brüggemeier grundsätzlich und in gründlicher Auseinandersetzung mit der Rechtsprechung und der Literatur beschäftigt[210]). Danach ist der Drittschutzcharakter der Amtspflichten bei unmittelbaren Rechtsgutsverletzungen durch die öffentliche Gewalt unproblematisch (sog. eigenhändige Delikte des Beamten), weil in diesen Fällen allgemeine Deliktstatbestände erfüllt sind und über die mittelbare Staatshaftung zugerechnet werden[211]). Problematisch sind die Fälle mittelbarer Rechtsgutsverletzungen durch die öffentliche Gewalt, wenn also die Rechtsgutsverletzung sich als eine Folge des staatlichen Handelns oder Unterlassens darstellt. In diesen Fällen — und dazu gehört der gesamte Bereich der staatlichen Wirtschaftsaufsicht und damit das gesamte Sicherheits- und Ordnungsrecht, genauer und auf den Gegenstand des Gutachtens bezogen die staatliche Risikosteuerung durch Aufsichtsämter — hat die Feststellung der Drittbezogenheit der Amtspflicht gleichzeitig die Aufgabe der Haftungsbegründung und der Haftungsbegrenzung[212]). Es stellen sich drei Fragen[213]):

„— Begründetheit der Schutzwirkung (auch) für private Dritte?

— Wer gehört zu dem geschützten Personenkreis (personaler Schutzbereich)?

— Welches sind die geschützten Rechtsgüter — Personen-/Sach-/reine Vermögensschäden — (gegenständlicher Schutzbereich)?"

Brüggemeier beantwortet die Fragen folgendermaßen: Eine drittschützende Amtspflicht des BGA besteht nur insofern, als eine strukturelle haftungsgesetzliche Schutzlücke hinsichtlich der primären Herstellerhaftung existiert und diese durch den Gesetzgeber aufgrund einer bestehenden staatlichen Schutzpflicht hätte ausgeglichen werden müssen. Da sich gerade in den HIV-Infektionsfällen der Hämophilen eine solche strukturelle Schutzlücke wegen der mangelnden Identifizierbarkeit der Haftungsschuldner (alternative Kausalität, die durch § 830 I S. 2 BGB nicht gedeckt ist) realisiere, müsse von einem Drittschutz (nur) hinsichtlich der hochwertigen Rechtsgüter Gesundheit, Körper und Leben in diesem Lückenbereich ausgegangen werden[214]). Der Sache nach begründet Brüggemeier damit eine partielle (mittelbare) Staatshaftung für mittelbare Rechtsgutsverletzungen als „staatliche Ausfallhaftung für gesetzgeberische Schutzpflichtverletzungen" im Umfang der im RegE des AMG 1975[215]) vorgesehenen, aber nicht realisierten Fondslösung, die solche Fälle von unsicherer oder mangelnder Identifizierbarkeit des Haftungsschuldners kompensieren sollte. Gerade in diese Haftungslücke fielen die HIV-Schadensfälle der Hämophilen. Die Staatshaftung sei aber prinzipiell subsidiär gegenüber der primären deliktischen und arzneimittelgesetzlichen Unternehmenshaftung[216]).

Das Gutachten folgt dieser Meinung nicht, sondern geht — wie gerade dargelegt — von einem generellen Drittbezug der staatlichen Risikosteuerungspflichten bei der Nachmarktkontrolle von Arzneimitteln[217]) für mittelbare Rechtsgutsverletzungen (Gesundheit, Körper, Leben) durch die zuständigen

205) Vgl. BGHZ 15, 305, 309f.; Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 56.
206) Vgl. oben C II, 1, a und b.
207) Vgl. BGH NJW 1989, 1533.
208) Vgl. oben C II, 1, a.
209) Staatshaftung, S. 34 ff.
210) Staatshaftung, S. 34 ff.
211) Vgl. auch die teilweise abweichende Fallgruppenbildung bei MüKo-BGB-Papier § 839 Rn. 192ff., der die Drittbezogenheit der Amtspflichten mit der Verletzung subjektiver öffentlicher Rechts, von Rechtsgütern und Schutzgesetzverletzungen parallelisiert und dann die Fallgruppen der Erfüllung öffentlichrechtlicher Ansprüche, der deliktischen Eingriffe und der Aufsichts- und Überwachungspflichten unterscheidet. Die unterschiedliche Differenzierung der Fallgruppen ändert aber nichts an den übereinstimmenden Ergebnissen.

212) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 35.
213) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 35.
214) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 42, 43, 44 ff.
215) BT-Drs. 7/3060, S. 61 zu § 80 E-AMG.
216) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 47.
217) Zu diesem Ergebnis kommen ebenfalls Deutsch, Arztrecht, S. 395f.; Hart u.a., Das Recht, S. 169ff.; Knothe, Staatshaftung bei der Zulassung von Arzneimitteln, 1990, 74 ff., 119; Wolter, Die Haftungsregelung des neuen Arzneimittelgesetzes, DB 1976, 2001, 2005.

Behörden aus[218]). Dies liegt auf der Linie der Rechtsprechung des BGH zur materiellen Staatsaufsicht[219]) und wird im wesentlichen mit folgenden Argumenten begründet:

— Das Prinzip der Subsidiarität der Staatshaftung findet keine Grundlage im AMG. Der AMG-Gesetzgeber ging nicht von einer Subsidiarität der Amtshaftung aus, sondern von einer Parallelität der Haftung der pharmazeutischen Unternehmen und des Staates.

— Das Subsidiaritätsprinzip hat seinen Sitz in § 839 I S. 2 (Verweisungsprivileg) und § 839 III (Pflicht zur Wahrnehmung primären Rechtsschutzes) BGB und nicht im Rahmen der Drittschutzprüfung. Beide Normen sind allerdings an der institutionellen Garantie der Staatshaftung in Art. 34 I GG zu messen und entsprechend restriktiv zu interpretieren. Es gehört zum Kernbestand der institutionellen Garantie der Staatshaftung, daß der Staat für das in seinem Namen begangene Unrecht primär, also nicht nur als bloßer „Ausfall-Schuldner" haftet (Papier).

— Das Gebot einer staatlichen Schutzpflicht der „individuellen und kollektiven Arzneimittelsicherheit" (Hohm) gebietet eher ein Nebeneinander von staatlicher und unternehmerischer Haftung, als daß es Anlaß für Subsidiaritätsargumente hinsichtlich der Staatshaftung sein könnte.

— Die Konzeption des Gesetzes weist der administrativen Nachmarktkontrolle den Zweck zu, im Zulassungsverfahren unentdeckt gebliebene Risiken einer permanenten, präventiven und reaktiven Kontrolle zu unterziehen. Ziel ist es, das zulassungsrechtlich unvermeidbar bestehen bleibende „sozialadäquate" Gesundheitsrisiko von Arzneimitteln nachmarktkontrollrechtlich zu reduzieren. Dieser Aufgabe kommt nach Ansicht des AMG-Gesetzgebers eine besondere verbraucherschützende Bedeutung zu.

— § 5 AMG und die darauf beruhenden Nachmarktkontrollnormen sind als Schutzgesetze in Rechtsprechung und Literatur allgemein anerkannt.

— Die sicherheitsrechtlichen unternehmerischen und administrativen Pflichten decken sich zwar weitgehend. Die Bundesoberbehörde hat aber insbesondere eine „Marktgesamtaufsichtspflicht". Die Bundesoberbehörde soll und kann aufgrund ihrer Zuständigkeit, Befugnisse und sachlichen wie personellen Ausstattung in risikoinformationeller, risikobewertender und regulativer Hinsicht eine besondere Kompetenz der Risikoabwehr gewährleisten, die so nicht durch den einzelnen pharmazeutischen Unternehmer gewährleistet ist.

— Es geht allein um den Schutz überragender individueller Rechtsgüter, nicht um den Schutz von Vermögensinteressen.

— Was für die polizeirechtliche Gefahrenabwehr gilt, muß umso mehr für die „Gesundheitspolizei" gelten.

Aufgrund dieser Überlegungen bejaht das Gutachten den drittschützenden Charakter der Amtspflichten der Bundesoberbehörde in der Nachmarktkontrolle. Geschützt sind alle durch die (pflichtwidrig unterlassenen) Maßnahmen potentiell gefährdeten Personen. Geschützt sind ausschließlich die Rechtsgüter Leben, Körper und Gesundheit. Primäre Vermögensschäden liegen nicht im gegenständlichen Schutzbereich der Nachmarktkontrollpflichten.

3. Amtspflichten der Länder

Das Gutachten ist unter C II 2 nach einer lediglich kursorischen, nicht abschließenden Bewertung zu dem vorläufigen Ergebnis gelangt, daß im Herbst 1983 risikoabwehrende Maßnahmen (Untersagen zukünftigen Inverkehrbringens, Rückrufanordnungen, Sicherstellungsanordnungen) hinsichtlich der HIV-Gefahr durch Blutprodukte seitens der Länder auf der Grundlage von § 69 I S. 2 Nr. 4 AMG ergriffen werden mußten. Aufgrund der dringenden Gefahrenlage hatte sich das im Prinzip bestehende Entscheidungsermessen reduziert auf eine Risikoabwehrpflicht[220]). Nach der Kenntnis des Gutachters sind in der Bundesrepublik bis 1985 keine solchen Maßnahmen ergriffen worden. Das Ergebnis kann sich deshalb von der Bewertung des Handelns der Bundesoberbehörde nicht unterscheiden. Danach hätten auch die Länder die ihnen obliegenden drittschützenden Amtspflichten zur Risikoabwehr verletzt. Die gesetzliche Koordinationspflicht des BGA (§ 62 AMG) tangiert nicht die Entscheidungsbefugnisse der Länder und deren Selbstverantwortlichkeit für die jeweils zu treffenden Risikoabwehrentscheidungen[221]). Hinsichtlich des Verschuldens — darauf sei hingewiesen — muß aber möglicherweise differenziert werden, weil die sachliche und personelle Ausstattung der Länderbehörden im Vergleich zur Bundesoberbehörde eine andere ist, was möglicherweise auch unter dem Gesichtspunkt eines Organisationsverschuldens zu werten wäre.

[218]) Das Gutachten geht damit im Ansatz über den Brüggemeierschen hinaus, deckt sich aber mit dessen haftungsrechtlichen Ergebnissen hinsichtlich der geschädigten Hämophilie-Patienten.

[219]) BGHZ 74, 144 — Wetterstein; 79, 120 — Herstatt; 90, 310 — SKB; 92, 34 — Bebauungsplan; 106, 323 — Altlasten/Mülldeponie; 109, 380 — Altlastenverdacht; zuletzt BGH NJW 1994, 253 — Altlasten.

[220]) Vgl. dazu Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 150 ff.

[221]) Vgl. dazu Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 165 ff.

IV. Die weiteren Haftungsvoraussetzungen (Unternehmen, Ärzte, Staat)

In diesem Abschnitt werden die weiteren Tatbestandsvoraussetzungen der einzelnen Haftungsgründe hinsichtlich der Unternehmen (1), der Ärzte (2) und des Staates (3) behandelt. Wegen der jeweiligen Pflichtverletzungen wird auf die vorangehenden Abschnitte dieses Kapitels verwiesen.

1. Haftung der Unternehmen

a) Die Arzneimittelhaftung nach § 84 AMG

Voraussetzung der Haftung des pharmazeutischen Unternehmers nach § 84 S. 1 AMG ist, daß

> „infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das ... der Pflicht zur Zulassung unterliegt ..., ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit nicht unerheblich verletzt" wurde (allgemeine Voraussetzungen).

Wegen der Voraussetzungen der Zulassungspflicht und des Begriffs des pharmazeutischen Unternehmers wird auf Kapitel B I 1 und III verwiesen.

aa) Rechtsgutsverletzung

In Rechtsprechung und Literatur wird eine Gesundheitsverletzung als Störung der inneren Lebensvorgänge definiert[222]), die sowohl körperlicher als auch seelischer Natur sein kann[223]). Insoweit macht es haftungsrechtlich keinen Unterschied, ob die HIV-Infektion bereits zum Ausbruch der Krankheit AIDS geführt hat oder ob es sich um eine latente Infektion handelt, bei der noch keine klinischen Symptome zu verzeichnen sind. Der BGH[224]) definiert als Gesundheitsverletzung

> „jedes Hervorrufen oder Steigern eines von den normalen körperlichen Funktionen nachteilig abweichenden Zustandes, wobei unerheblich ist, ob Schmerzzustände auftreten oder bereits eine tiefergreifende Veränderung der Befindlichkeit eingetreten ist."

Die HIV-Infizierung ist Gesundheitsverletzung und diese ist auch erheblich i. S. v. § 84 S. 1 AMG. Durch dieses Tatbestandsmerkmal sollen lediglich Bagatellverletzungen, also sozialadäquate Verletzungen (Befindlichkeitsstörungen) von der Haftung ausgeschlossen werden[225]).

bb) Anspruchsberechtigte

Nach h. L.[226]) gehören zu den Anspruchsinhabern nur die durch das Arzneimittel selbst Geschädigten, nicht aber die infizierten Ehegatten, Lebenspartner und Kinder. Der persönliche Schutzbereich der Gefährdungshaftung des AMG sei begrenzt auf die unmittelbar Geschädigten. Das Gutachten folgt dieser Meinung nicht. Es ist zwar richtig, daß der mittelbar Geschädigte nicht in den Schutzbereich der Gefährdungs- und übrigens auch der deliktischen Haftung fällt. Es handelt sich jedoch bei den Schädigungen der Angehörigen nicht um mittelbare Schäden, sondern um unmittelbare oder mittelbare eigene Rechtsgutsverletzungen, die kausal durch das Arzneimittel (haftungsbegründende Kausalität) entstanden sind und ebenso kausal zu Schäden (haftungsausfüllende Kausalität) führen. Die mittelbare oder unmittelbare Verletzung eigener Rechtsgüter begründet den Anspruch und macht die Verletzten zu Anspruchsinhabern[227]).

Als Begründung[228]) für die gegenteilige h. M. wird angeführt, daß das AMG ein Verbraucherschutzgesetz sei, weswegen Nichtverbraucher nicht in seinen Schutz genommen seien. Zum Vergleich wird auf das BSeuchG §§ 51 I, 52 I verwiesen. Ob dieses Argument trägt, ist insoweit schon zweifelhaft, als unter Verbraucher i. S. d. AMG derjenige zu verstehen ist, „der ein Arzneimittel erwirbt, um es an sich oder anderen oder an Tieren anzuwenden". Verbraucher sind auch Einrichtungen der Gesundheits- und Krankenfürsorge, in denen Arzneimittel angewendet werden"[229]). Insoweit ist der Verbraucherbegriff weit gefaßt. Auch Personen, die keine Patienten sind, fallen unter die Definition der Verbraucher. Die h. L. muß, will sie ihre Differenzierung beibehalten, vielmehr von verschiedenen Verbraucherbegriffen ausgehen:

---

[222]) Palandt-Thomas § 823 Rdnr. 4; Deutsch VersR 1988, 533, 536; OLG Koblenz NJW 1988, 2959.

[223]) OLG Koblenz NJW 1988, 2960.

[224]) BGH NJW 91, 1948, 1949 — Haftung des Krankenhauses wegen Verabreichung HIV-kontaminierter Blutkonserve — unter Bezugnahme auf BGHSt 8, 243 und BGHSt 36,1 sowie 262.

[225]) Deutsch, in: Schünemann/Pfeiffer, S. 271, 282; ders., Arztrecht, S. 419f.; ders., VersR 1979, 685, 686; Vogeler, MedR 1984, 19.

[226]) Siehe Deutsch, Das Arzneimittelrecht im Haftungssystem, VersR 1979, 685, 686; ders. in: Schünemann/Pfeiffer, S. 271, 282; Kullmann in: Kullmann/Pfister, Kza 3800, S. 15; ders., BB 1978, 175, 176; Vogel, Die Produkthaftung, S. 119f.

[227]) Vgl. dazu Schmidt/Brüggemeier, Zivilrechtlicher Grundkurs, 4. Aufl. 1991, S. 303ff., 357ff.

[228]) Es ist darauf hinzuweisen, daß diese Frage in den literarischen Stellungnahmen bisher keine gründliche Erörterung erfahren hat. Die einmal aufgestellte Behauptung schleppt sich — mit der Zeit zur h. M. erstarkt — fort.

[229]) BT-Drs. 3/654, S. 29; Kullmann in: Kullmann/Pfister, Kza 3800, S. 9.

einerseits Verbraucher im weiten Sinne, andererseits Verbraucher nur im Sinne von Patient. Dafür aber, daß eine derartige Aufspaltung des Verbraucherbegriffs vom Gesetz gewollt ist, fehlen jedoch Anhaltspunkte. Außerdem ist zu berücksichtigen, in welchem Zusammenhang § 84 S. 1 AMG den Begriff des Verbrauchers einführt:

„... im Geltungsbereich dieses Gesetzes an den Verbraucher abgegeben wurde ..."

Das Gesetz spricht also vom Verbraucher gerade nicht im Zusammenhang der Bestimmung des Anspruchsbegünstigten. Dieser wird bestimmt durch

„... ein Mensch getötet ..."

Eine Wortlautinterpretation legt also im Gegensatz zur h. M. gerade nahe, daß allen durch das Arzneimittel Verletzten der Anspruch zustehen soll. Dasselbe ergibt sich aber auch aus systematischen und teleologischen Gründen.

Der Verweis auf das BSeuchenG trägt systematisch ebenfalls nicht. Dort wird gemäß § 51 I Anspruchsinhaber,

„wer durch eine Impfung ... einen Impfschaden erlitten hat."

§ 52 I BSeuchenG bestimmt dann, daß ein Impfschaden auch dann vorliegt,

„wenn mit lebenden Erregern geimpft wurde und eine andere als die geimpfte Person durch die Erreger einen Gesundheitsschaden erleidet."

§ 84 S. 1 AMG benutzt die Formulierung „infolge der Anwendung". Dem entspricht in § 51 I BSeuchG „durch eine Impfung". Sachlich macht dies keinen Unterschied. Der Wortlaut legt keine Differenzierung von Geimpften und Dritten nahe. Deshalb hat § 52 I 2 BSeuchenG lediglich eine klarstellende deklaratorische, keine konstitutiv anspruchsneuschaffende Bedeutung, denn sonst müßte bereits „durch eine Impfung" ergänzt werden, was aber gerade nicht geschieht. Deshalb legt eine Wortlautinterpretation von § 84 S. 1 AMG auch unter systematischen Gesichtspunkten keine Eingrenzung auf Nicht-Verbraucher nahe.

Auch das teleologische Argument, daß lediglich ausnahmsweise für Schädigungen des Fötus gehaftet werde, ist kein Argument gegen die Einbeziehung von Nichtpatienten in den persönlichen Schutzbereich des AMG. Zwar sollte gerade pränatalen Schädigungen durch die haftungsrechtliche Verschärfung im AMG 1976 entgegengetreten werden. Daraus läßt sich jedoch gerade nicht der Schluß ziehen, daß alle anderen Rechtsgutsverletzungen von einer Haftung ausgeschlossen werden sollten. Im Gegenteil: Der Fötus wird einbezogen wegen einer (später zutage tretenden) eigenen Rechtsgutsverletzung; das zeigt, daß mittelbare Rechtsgutsverletzungen, nicht mittelbar Geschädigte in den personalen Schutzbereich der Gefährdungshaftung einbezogen werden.

Abgesehen davon läßt sich die hier vertretene Auffassung, daß Rechtsgutsverletzungen von Nichtpatienten in den personalen Schutzbereich der AMG-Gefährdungshaftung fallen, durch folgende systematische Argumente unterstützen: Die Haftung nach § 84 AMG bezieht sich auch auf Sera und Impfstoffe i. S. d. §§ 4 III, IV, 2 I, 21 I AMG. Die Herstellung und die Überwachung sind wegen der Infektionsgefahren unter besondere Anforderungen gestellt worden (§§ 13, 32 AMG). „Zum Schutze der Umwelt vor Ansteckung"[230]) wurden diese besonderen Maßnahmen für erforderlich gehalten. Inhaltlich sowie in der Beurteilung hat sich diese Situation auch zum Zeitpunkt der Einführung der Gefährdungshaftung nicht geändert[231]). Weil auch für den Bereich der Sera und Impfstoffe keine absolute Sicherheit gewährleistet werden kann, kann sich gerade dieses spezifische Risiko verwirklichen. Für derartige unvermeidbare Schädigungen ist § 84 AMG gerade geschaffen worden. Liegt aber das spezifische Risiko der Sera und Impfstoffe in der möglichen Schädigung der Umwelt, d. h. in der Schädigung anderer Personen, so sind die Zweitschädigungen auch durch § 84 AMG gedeckt.

Berücksichtigt man weiter, daß das Gebot staatlicher Schutzpflicht „Arzneimittelsicherheit" sich nicht nur auf das individuelle Einzelrisiko (Arzneimitteleinnahme), sondern auch auf kollektive Risiken im Sinne von Gruppenrisiken (alle durch das Arzneimittelrisiko Betroffenen) bezieht[232]), dies weiter dem Schutzzweck des § 1 AMG entspricht, dann ist kein Grund ersichtlich, warum die Gefährdungshaftung bei der Bestimmung des personalen Schutzbereichs davon ausgenommen sein sollte.

Eine Haftungsbegrenzung auf einen bestimmten Personenkreis kann sich aber aus einem anderen Grunde ergeben. Im Schutzbereich der Gefährdungshaftung liegt allein das spezifische Arzneimittelrisiko. Nur für die Verwirklichung eben dieses Risikos wird gehaftet.

Blut und Blutprodukte weisen nach den Ausführungen der medizinischen Sachverständigen auf der Anhörung des Untersuchungsausschusses vom 16. 02. 1994 gerade das spezifische Risiko auf, mit Viren belastet zu sein. Insoweit muß eine Vireninfizierung durch Blut und Blutprodukte als das spezifische Risiko dieser Arzneimittel gewertet werden. Beinhaltet die Infizierung, wie beim HI-Virus, daß der Patient selbst infektiös wird und nach dem derzeitigen Stand auch bleiben wird[233]), so liegt das spezifische Risiko des Arzneimittels auch in der Ausbreitungsgefahr, d. h. in der Gefahr, daß andere infiziert werden. In einer Infizierung anderer durch den infektiösen Patienten verwirklicht sich die spezifische Arzneimittelgefahr, die den mit AIDS-Viren infizierten Blutprodukten innewohnt. Insoweit ist dieser Sachverhalt mit den Schockschadensfällen vergleichbar. Mittlerweile kann es als allgemeine Meinung erachtet werden, daß der durch die Informationsübermittlung vom Unfall eines anderen ausgelöste Schockschaden eine mittelbare eigene Rechtsgutsverletzung darstellt und nicht mehr nur als ein mittelbarer Vermögensschaden des Erstverletzten (der im Rahmen von

[230]) BT-Drs. 3/654, S. 21.

[231]) BT-Drs. 7/3060, S. 51

[232]) Hohm, Arzneimittelsicherheit, S. 89f.; vgl. dazu auch Hart, Eigenständige, S. 13ff.

[233]) BGHSt 36, 1, 6.

§ 823 I BGB nicht gedeckt ist, weil keine Rechtsgutsverletzung!) anzusehen ist[234]). Die Gesundheits-/Körperverletzung wird dem Verletzer als mittelbare Rechtsgutsverletzung des Zweitgeschädigten zugerechnet[235]).

Es sei aber nochmals darauf hingewiesen, daß dies nicht der bisher h. M. entspricht.

cc) Haftungsbegründende Kausalität

Im Bereich der haftungsbegründenden Kausalität, also der Verknüpfung zwischen Handlung und Rechtsgutsverletzung, muß man bei Arzneimittelschäden zwischen einer generellen und konkreten Eignung des Arzneimittels unterscheiden[236]). Bezüglich der generellen Eignung von HIV-kontaminierten Blutprodukten, die Verletzung herbeizuführen, bestehen keine Zweifel. Sie bestehen jedoch hinsichtlich der konkreten Eignung insofern, als feststehen muß, daß dieses Arzneimittel kontaminiert war und die Gesundheitsverletzung herbeigeführt hat. Hier steht der Patient in der Regel vor erheblichen Beweisproblemen, weil er möglicherweise nicht weiß bzw. nicht nachweisen kann, daß dieses Arzneimittel kontaminiert war. Prinzipiell bereitet aber die haftungsbegründende Kausalität keine Schwierigkeiten[237]). Dasselbe gilt auch für die deliktische Haftung.

Es ist darauf hinzuweisen, daß für den Richter keine absolute oder unumstößliche Gewißheit im Sinne eines endgültigen naturwissenschaftlichen Nachweises, sondern nur ein

> „für das praktische Leben brauchbarer Grad von Gewißheit, der Zweifeln Schweigen gebietet, ohne sie völlig auszuschließen"

gefordert wird[238]).

dd) Haftungsausfüllende Kausalität

Hinsichtlich der haftungsausfüllenden Kausalität liegen die Dinge anders. Für diese Art der Kausalität, die die Rechtsgutsverletzung mit dem Schaden verknüpft, reicht die conditio-Formel nicht aus, sondern es wird entweder eine adäquate Kausalität verlangt oder danach gefragt, ob der Schaden im Schutzbereich der Norm liege[239]). Diese Frage muß prinzipiell nach der jeweiligen Haftungsbegründung (Gefährdungshaftung, Verschuldenshaftung) unterschiedlich beantwortet werden, weil die unterschiedlichen Typen der Haftungsbegründung unterschiedliche Schutzreichweiten bedingen.

aaa) Die Haftung nach § 84 S. 1, S. 2 Nr. 1 AMG

Insoweit handelt es sich um eine Kausalhaftung i. S. d. Bedingungstheorie; eine Einschränkung der Zurechnung auf adäquate Kausalverläufe erfolgt bei Gefährdungshaftungstatbeständen nicht[240]). Denn während das Zurechnungskriterium der Adäquanz unwahrscheinliche und nicht vorhersehbare Schadensverläufe aus der Haftung ausklammern soll, greift die Gefährdungshaftung gerade bei solchen, außerhalb der vorhersehbaren Verläufe liegenden Ursachenzusammenhängen[241]). Es muß sich allerdings das spezifische Arzneimittelrisiko verwirklichen, und die Verletzung muß im Schutzbereich der Norm[242]) liegen.

Diese Kriterien sind bei den Patienten gegeben, die mit HIV-infizierten Blutprodukten behandelt worden sind oder durch solche behandelte Patienten infiziert wurden. Insofern kann auf die gerade vorgegangenen Ausführungen verwiesen werden.

Dies gilt aber auch für die AIDS-Infektion nach Verabreichung eines 1981 bedenklich gewordenen Faktor-Produkts (Hepatitis-Risiko). Wenn es aber gefährdungshaftungsrechtlich um die Vermeidung von Infektionen geht, dann müssen im Rahmen des Schutzzwecks der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung, die auf Vorhersehbarkeit gerade nicht abstellt und Entwicklungsfehler einbezieht, auch solche AIDS-Folge-Infektionen schadensrechtlich gedeckt sein.

bbb) Haftung aus § 84 S. 1, S. 2 Nr. 2 AMG

Eine Haftung für fehlerhafte Instruktion kommt nur dann in Betracht, wenn der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung oder Gebrauchsinformation eingetreten ist, § 84 S. 1, S. 2 Nr. 2 AMG. Demzufolge muß zwischen der Instruktionspflichtverletzung und dem eingetretenen Schaden ein Ursachenzusammenhang gegeben sein. Dies ist nur dann gegeben, wenn ein pflichtgemäßes Handeln den Schaden mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit vermieden hätte, eine bloße Möglichkeit oder gewisse Wahrscheinlichkeit reicht grundsätzlich nicht aus[243]). Auch für den Bereich der Haftung nach § 84 S. 2 Nr. 2 AMG gelten diese Grundsätze, so daß es hier der Prüfung bedarf, ob der Schaden durch ausreichende Information und War-

---

[234]) Vgl. nur BGHZ 93, 351 = NJW 1985, 1390; BGHZ 58, 48 = NJW 1972, 1126; BGHZ 56, 163 = NJW 1971, 1883.

[235]) Unabhängig davon, daß eine andere Handlung zwischen Erst- und Zweitschädigung tritt bzw. dazu kommt. Die Überbringung der Nachricht ist insoweit nicht anders zu bewerten als die Infizierung durch den Patienten.

[236]) Hart, Arzneimitteltherapie, S. 165.

[237]) Ebenso Kullmann, Arzneimittelhaftung, S. 133, 143.

[238]) Vgl. BGH NJW 1989, 2948; Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 148.

[239]) Esser/Schmidt, Schuldrecht Band I, TB 2, § 33 II.

[240]) BGHZ 79, 259, 262; Deutsch, Zivilrechtliche Haftungsprobleme, in: Schünemann/Pfeiffer, 271, 283; ders., Arztrecht, S. 420.

[241]) Deutsch, Das Arzneimittelrecht im Haftungssystem, VersR 1979, 685, 687/689; Kullmann, Die Haftungsregelung, PharmaR 1981,112.

[242]) Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 15.

[243]) BGH NJW 1975, 1827, 1829.

nung vor dem Risiko auch wirklich vermieden worden wäre[244]).

Liegen diese Voraussetzungen vor, so gehören zu den Anspruchsberechtigten auch die infolge der pflichtwidrig unterlassenen Information und Warnung infizierten Zweitgeschädigten. Aufgabe von Nebenwirkungs- und Warnhinweisen zumindest in der Packungsbeilage ist es, einerseits dem Patienten die für die gesundheitsbezogene Selbstbestimmungsentscheidung notwendigen Informationen bereitzustellen. Andererseits soll dem Patienten aber auch die Möglichkeit gegeben werden, sich entsprechend der Risiken zu verhalten und eine Verhaltensanpassung im Hinblick auf die spezifischen Gefahren vorzunehmen.

dd) Beweislast

Soweit der Anspruch auf § 84 S. 2 Nr. 1 AMG gestützt wird, muß der Geschädigte den Beweis sämtlicher Haftungsvoraussetzungen erbringen[245]). Der Geschädigte muß nicht nur beweisen, daß er infolge der Anwendung eines vom Anspruchsgegner in Verkehr gebrachten Arzneimittels eine nicht unerhebliche Verletzung des geschützten Rechtsguts erlitten hat, sondern auch, daß das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hatte, die über ein medizinisch vertretbares Maß hinausgingen.

Nur soweit das Präparat der verabreichten Charge noch vorhanden ist, kann dieser Beweis der Schädlichkeit mit Hilfe eines Sachverständigen erbracht werden, wie auch die Unvertretbarkeit nur mit Hilfe von Sachverständigengutachten belegt werden kann. Insoweit handelt es sich bei der Frage der Vertretbarkeit um eine sog. Normtatsache, bei der es regelmäßig kein non liquet-Problem gibt. Es handelt sich um eine durch medizinisches Sachverständigenurteil beratene und auf dieser Basis zu treffende Entscheidung[246]).

Ist das Arzneimittel sowie die Chargennummer zwar bekannt aber bereits verbraucht, ist der Geschädigte auf Beweiserleichterungen angewiesen. Wenn andere Ursachen als die Bedenklichkeit des Arzneimittels ausgeschlossen werden können[247]), kann unter der Voraussetzung eines typischen Geschehensablaufs dem Geschädigten der Anscheinsbeweis zugutekommen[248]). Ein entsprechender Ablauf ist jedoch nur für den Fall anzunehmen, daß nach dem Gebrauch eines bestimmten Produkts bei verschiedenen Geschädigten gleiche oder ähnliche Schäden auftreten[249]). Im vorliegenden Zusammenhang kommt den Geschädigten dieser Anscheinsbeweis also nur dann zugute, wenn der Nachweis geführt wird, daß bei Ausschluß sonstiger Ursachen mehrere Patienten infiziert wurden und alle mit dem gleichen Produkt aus derselben Charge eines Herstellers behandelt wurden. Erst dann kann unter diesen Voraussetzungen der Nachweis der Bedenklichkeit dieses Arzneimittels als geführt gelten.

Ist die Bedenklichkeit des Blutprodukts nachgewiesen, kann dem Geschädigten auch für die haftungsbegründende Kausalität „infolge der Anwendung" der Anscheinsbeweis zugute kommen[250]). Der pharmazeutische Unternehmer kann diesen Anschein allerdings erschüttern durch die ernstzunehmende Darlegung eines anderen Geschehensablaufs, etwa dadurch, daß der Geschädigte zu einer der Risikogruppen gehöre.

Wird der Anspruch auf § 84 S. 1, S. 2 Nr. 2 AMG gestützt, so braucht der Geschädigte zwar nicht den Nachweis der unvertretbar schädlichen Wirkungen erbringen. Er muß aber Beweis führen darüber, daß die Kennzeichnung, Fach- oder Gebrauchsinformation nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft genügte. Ist dieser Beweis mit Hilfe eines Sachverständigengutachtens geführt, muß zusätzlich der Beweis geführt werden, daß bei pflichtgemäßer Instruktion der Schaden vermieden worden wäre[251]). Der Beweis, daß der Geschädigte bei erfolgter Instruktion keine Verletzung erlitten hätte, ist faktisch jedoch nicht zu führen, da ihm insoweit keine Beweismittel darüber zur Verfügung stehen, daß er im Falle einer pflichtgemäßen Instruktion entweder eine Entscheidung gegen das Arzneimittel getroffen hätte oder sich entsprechend der Instruktion verhalten hätte.

Der BGH hat für den deliktischen Bereich angenommen, daß dann, wenn auf bestimmte Gefahren deutlich und für den Adressaten nachvollziehbar hinzuweisen war und dies unterlassen wurde, eine tatsächliche Vermutung dafür spricht, daß der Schaden durch eine pflichtgemäße Instruktion vermieden worden wäre[252]). Inwieweit dies auf die Gefährdungshaftung übertragen werden kann, ist umstritten[253]). Unbestritten ist eine Übertragbarkeit aber in den Fällen, in denen die Warnung Arzneimittel betrifft, die nur durch einen Arzt oder unter Aufsicht eines Arztes angewendet werden[254]). Tragender Grund ist, daß man als typische Folge einer solchen Warnung in den Gebrauchshinweisen davon ausgehen kann, daß von einem pflichtbewußten Arzt die Gebrauchshinweise beachtet werden. Unter welchem Gesichtspunkt diese Annahme bezüglich des

[244]) BGHZ 106, 273, 284 = BGH NJW 89, 1542.

[245]) Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 43 ff.

[246]) Vgl. zu den sog. Normtatsachen AK-ZPO-E. Schmidt, Einleitung, Rn. 75 ff.

[247]) BGH NJW 1991, 1948, 1949.

[248]) Vgl. OLG Celle, VersR 1983, 1143, 1144; Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 45 f.

[249]) BGH BB 1987, 295, 296; BGH VersR 1983, 375; BGH NJW 1982, 2447.

[250]) BGH NJW 1991, 1948, 1949; Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 46.

[251]) BGHZ 106,273, 284.

[252]) Vgl. BGHZ 116, 60, 73 = NJW 1992, 560, 562 — Milupa.

[253]) Vgl. Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 47.

[254]) Vgl. Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, ebd.

Patientenverhaltens nicht gelten soll, bleibt im Unklaren und ist wohl auch nicht begründbar, zumal es sich in diesem Zusammenhang um Arzneimittel und nicht um irgend ein anderes, nicht so eng mit der körperlichen und gesundheitlichen Integrität der Geschädigten verbundenes Produkt handelt. Aus diesem Grunde ist wohl auch für den Bereich der Instruktionsfehlerhaftung davon auszugehen, daß eine tatsächliche Vermutung dafür spricht, daß sich die Informationsadressaten entsprechend der Warnhinweise verhalten haben würden[255]).

ee) Verjährung

Ansprüche aus § 84 AMG verjähren entsprechend § 852 BGB gemäß § 90 I AMG

> „in drei Jahren von dem Zeitpunkt an, in welchem der Ersatzberechtigte von dem Schaden, von den Umständen, aus denen sich eine Anspruchsberechtigung ergibt, und von der Person des Ersatzpflichtigen Kenntnis erlangt, ohne Rücksicht auf diese Kenntnis in dreißig Jahren von dem schädigenden Ereignis an."

Kennenmüssen reicht nicht aus.

Grundsätzlich kann angenommen werden, daß jeweils mit Erhalt des positiven Test-Ergebnisses Kenntnis vom Schaden gegeben ist. Da der HIV-Test erst im Jahre 1985 zur Verfügung stand, bestand Kenntnis vom Schaden auch bei den vor diesem Zeitpunkt erfolgten, latenten Infektionen erst ab Erhalt des positiven Testergebnisses. Soweit die Krankheit AIDS bereits vorher ausbrach, könnte im Einzelfall der Kenntniszeitpunkt (bezüglich des Schadens) schon früher eingetreten sein.

Für die Kenntnis der Person des Ersatzpflichtigen ist fraglich, welche Anforderungen bezüglich der Verknüpfung der AIDS-Erkrankung mit dem verabreichten Blutprodukt beim Geschädigten zu stellen sind. Nur wenn dem Geschädigten der Zusammenhang deutlich erkennbar war bzw. sein mußte und er sich dem verschließt[256]), kann von einer Kenntnis der Person des Ersatzpflichtigen im Sinne des Gesetzes ausgegangen werden. Zwar wurde eine Kausalbeziehung zwischen der Krankheit und Blutprodukten in der wissenschaftlichen Diskussion bereits frühzeitig diskutiert[257]). Dies kann aber dem Geschädigten noch nicht als Kenntnis zugerechnet werden. Allenfalls ab dem Zeitpunkt, in dem das die Krankheit auslösende Virus isoliert wurde, also ab 1984 und nur für den Fall, daß die klinischen Symptome bereits vor der Einführung des HIV-Tests 1985 auftraten, kann möglicherweise (bei Ausschluß aller sonstigen Infektionsmöglichkeiten) eine positive Kenntnis von der Person des ersatzpflichtigen Blutproduktherstellers angenommen werden, was jedoch für jeden Einzelfall gesondert festzustellen wäre. Normalerweise wird der Zeitpunkt erheblich später liegen.

[255]) Vgl. Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3800, S. 47.

[256]) Vgl. Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 145.

[257]) Vgl. oben Sachverhaltsannahmen C II, 1, b, aa.

Der Lauf der Verjährung ist gemäß § 90 II AMG und § 852 II BGB gehemmt, soweit zwischen dem Ersatzpflichtigen und dem Ersatzberechtigten Verhandlungen über den zu leistenden Ersatz schweben. Die Hemmung endet, wenn der eine oder der andere Teil deren Fortsetzung klar und eindeutig ablehnt[258]).

b) Deliktische Produzentenhaftung

Nach § 91 AMG bleiben die gesetzlichen Bestimmungen unberührt, nach denen ein nach § 84 AMG Ersatzpflichtiger im weiteren Umfang als nach der AMG-Gefährdungshaftung einzustehen hat oder ein anderer für den Schaden verantwortlich ist. Durch die Gefährungshaftung wird eine Basisversorgung im Rahmen der Haftungshöchstgrenzen gewährleistet. Der darüber hinausgehende Schaden ist nur nach anderen Vorschriften ersetzbar.

Soweit im folgenden keine zusätzlichen Ausführungen gemacht werden, gilt vergleichbar das zur Gefährdungshaftung ausgeführte (z. B. Anspruchsberechtigter, haftungsbegründende Kausalität).

Zur **haftungsbegründenden Kausalität** wäre hier zu ergänzen, daß zwar die in Rede stehende Verkehrspflicht 1981 primär die Rechtsgutsverletzungen durch Hepatitis B/C umfaßt, aber auch alle Verletzungen der Gesundheit durch weitere Infektionen umgreift, die durch die Erfüllung der konkreten Gefahrabwendungspflicht vermieden worden wären, weil es sich um typische Infektionsrisiken handelt, die mit Blutprodukten verbunden sein können. Die Zurechnung umfaßt auch typische Folgerisiken der Verletzung der Gefahrabwendungspflicht, die sich in weiteren Schäden niederschlagen. Die Rechtsgutsverletzungen sind Folgen der Infektionsrisiken von Blutprodukten. Es handelt sich nicht um völlig andersartige Risiken, sondern um Infektionsrisiken, die typischerweise mit Blutprodukten verbunden sind.

Dasselbe gilt für Infektionen durch Infizierte. Abgesehen von den konkreten Gegebenheiten im Einzelfall war davon auszugehen, daß die Pflichtverletzungen vorhersehbar zu Infizierungen bei den direkten Produktbenutzern führen würden. Adäquat kausal und im Schutzbereich der Produzentenhaftung waren auch die originären Verletzungen der Rechtsgüter der Zweitgeschädigten: Lag das spezifische Risiko dieser vom Hersteller in Verkehr gebrachten Produkte auch darin, daß der Verbraucher selbst infektiös wird, so war vorhersehbar, daß durch diesen andere infiziert werden (können). Dies ist bei den Ehegatten, Lebenspartnern und Kindern offensichtlich[259]). Auch die Infizierung derjenigen, die nicht in diesem engen persönlichen Umfeld zum Verbraucher stehen, war vorhersehbar. Auch infektiöse Verbraucher nehmen, jedenfalls soweit ihnen das Gefahrenpotential nicht bewußt ist (gemacht wird), vorhersehbar ohne Schutzvorkehrungen am sozialen Leben teil. Diese Gefahr auszuschließen, war auch Sinn und Zweck der den Produzenten treffenden sekundären Informations- bzw. Reaktionspflicht.

[258]) Palandt-Thomas, BGB, § 852 Rn. 19 m. w. N..

[259]) Vgl. BGH NJW 1991, 1948, 1950.

aa) Haftungsausfüllende Kausalität

Soweit die pharmazeutischen Unternehmer nach allgemeinem Deliktsrecht ihre produzentenhaftungsrechtlichen Pflichten verletzt haben[260]) mit der Folge, daß das Produkt gefährliche, schadenstiftende Eigenschaften aufweist, muß zwischen der Rechtsgutsverletzung und dem eingetretenen Schaden ein ursächlicher Zusammenhang gegeben sein. Eine Zurechnung erfolgt allerdings nur, wenn eine adäquate Kausalität gegeben ist bzw. der Schaden im Schutzbereich der Norm liegt (vgl. oben D I 1 a). Beide Zurechnungskriterien dienen dem Zweck, nicht vorhersehbare, ganz ungewöhnliche Kausalverläufe[261]) und solche Fälle, in denen der konkrete Ursachenzusammenhang nicht aufgrund der fraglichen Bedingung, sondern durch davon unabhängige Faktoren zustandegekommen ist (dann wird es regelmäßig schon an der Kausalität im Sinne der Bedingungstheorie fehlen), von einer Haftung auszunehmen[262]). Die aus der vorliegenden Fallkonstellation entstehenden Schäden sind typische Folgen einer Verletzung der Gefahrabwendungspflicht und damit der Rechtsgutsverletzung.

bb) Verschulden

Liegt ein objektiver Verstoß gegen deliktische Pflichten vor, muß der Produzent die Rechtsgutsverletzung schuldhaft herbeigeführt haben. Verschulden bedeutet entweder positive Kenntnis der Gefahr, dann ist Vorsatz, oder objektive Vorhersehbarkeit und Vermeidbarkeit, dann ist Fahrlässigkeit gegeben. Fahrlässig i. S. d. § 276 I BGB handelt, wer die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer acht läßt. Da sich jedoch bereits das Feststellen einer Verkehrspflicht des Produzenten danach bestimmt, welche Maßnahme für die Produktsicherheit objektiv erforderlich und dem Produzenten zumutbar ist, fallen objektiver Sorgfaltsverstoß und die Verletzung der inneren Sorgfalt entweder zusammen oder die Verletzung der inneren Sorgfalt ist zumindest indiziert[263]). Aufgrund ihrer Produkt- und Marktbeobachtungspflicht mußten die Hersteller darüber hinaus schon früher als im Herbst 1983 mit Infektionen durch HIV-Viren rechnen. Deshalb müßte man jedenfalls ab dem Zeitpunkt des Bekanntwerdens möglicher Zusammenhänge ein Verschulden auch hinsichtlich des AIDS-Risikos bejahen. Das Verschulden kann danach spätestens seit Herbst 1983 nicht mehr fraglich sein.

Hinsichtlich des Hepatitis-Risikos (AIDS wird ausgelöst durch Faktor VIII-Präparat nach 1981) muß beachtet werden, daß sich das Verschulden nicht auf den Schaden, sondern auf die Rechtsgutsverletzung bezieht. Diese ist unproblematisch. Bezüglich des Hepatitis-Risikos ist das Verschulden deshalb nach dem Inverkehrbringen des inaktivierten Faktor VIII-Produkts der Firma Behring 1981 gegeben.

cc) Beweislast

Im Rahmen der Produzentenhaftung sind die allgemeinen Beweislastgrundsätze modifiziert nach Gefahrenbereichen, um so dem Umstand Rechnung zu tragen, daß der Geschädigte den Organisations- und Verantwortungsbereich des Produzenten regelmäßig nicht überschauen kann. Dies hat zur Folge, daß bei Pflichtverletzungen im Konstruktions- und Fabrikationsbereich der Geschädigte „lediglich" zu beweisen hat, daß sein Schaden durch einen objektiven Mangel im Organisationsbereich des Herstellers ausgelöst wurde[264]). Ist dieser Beweis vom Geschädigten erbracht worden, so wird eine vollständige Beweislastverteilung zu Lasten des Produzenten angenommen; er hat nunmehr zu beweisen, daß er weder objektiv pflichtwidrig noch schuldhaft gehandelt hat[265]). Soweit es jedoch um die Verletzung von Instruktions-, Produktbeobachtungs- sowie Reaktionspflichten geht, trägt der Geschädigte den Beweis, daß dem Produzenten eine Pflichtwidigkeit vorzuwerfen ist und sich der Geschädigte bei pflichtgemäßer Instruktion derart verhalten hätte, daß der Schaden nicht eingetreten wäre[266]), wofür jedoch nach der Rechtsprechung[267]) eine tatsächliche Vermutung spricht. Insoweit wird auf die Ausführungen oben D IV, 1, a, cc sowie dd bezüglich der Verjährung (§ 852 BGB) verwiesen.

2. Die Haftung der behandelnden Ärzte

Im Rahmen dieser Ausführungen wird wegen der Identität der Pflichtenpositionen[268]), aber wegen des weitergehenden Haftungsumfangs nur die deliktische Haftung der Ärzte behandelt. Prinzipiell trifft diese Haftung einerseits den Krankenhausträger, andererseits den behandelnden oder aufklärenden Arzt. Sofern die stationäre Behandlung im Rahmen einer öffentlichrechtlichen Krankenhausorganisation erfolgt, haftet grundsätzlich nur der Krankenhausträger, weil der aus seiner öffentlichen Pflichtenstellung heraus handelnde Arzt sich auf das Verweisungsprivileg des § 839 I S. 2 BGB berufen kann. Das gilt nicht für eine aus der Krankenhausorganisation „ausgelagerte" ambulante Behandlung von Patienten[269]).

Hinsichtlich der haftungsbegründenden und der haftungsausfüllenden Kausalität kann im wesentlichen auf das zuvor Ausgeführte verwiesen werden. Besonderheiten werden gekennzeichnet.

---

[260]) Vgl. oben D I, 2.

[261]) Hier nur in bezug auf die Rechtsgutsverletzung, in bezug auf das Pflichtengefüge vgl. oben D I, 2, a.

[262]) Vgl. Esser/Schmidt, Schuldrecht Bd. I, TB 2, § 33 II; vgl. dazu auch Schramm, Der Schutzbereich der Norm im Arzthaftungsrecht, 1992, S. 20ff., 33ff. (41), 44ff.

[263]) Vgl. Brüggemeier, Deliktsrecht, Rn. 571.

[264]) BGHZ 51, 91, 105.

[265]) BGH NJW 1981, 1603; BGHZ 80, 186.

[266]) BGHZ 80, 186; BGHZ 80, 199; vgl. Brüggemeier, Deliktsrecht, Rn. 582.

[267]) BGH NJW 1992, 560, 562 — Milupa.

[268]) Vgl. BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 37.

[269]) Vgl. dazu BGHZ 120, 376ff. m. w. N.

a) Haftungsausfüllende Kausalität

Da die deliktische Haftung des Arztes an die schuldhafte Rechtsgutsverletzung anknüpft, reicht auch hier ein Ursachenzusammenhang zwischen Rechtsgutsverletzung und Schaden i. S. d. Bedingungstheorie nicht aus, um eine Schadensersatzpflicht begründen zu können. Gefordert ist das Vorliegen eines adäquat kausalen bzw. Schutzzweck-Zusammenhangs[270]). Aus diesem Grunde wird man zweifeln müssen, ob die pflichtwidrige Rechtsgutsverletzung hinsichtlich hepatitisunsicherer Produkte zum Zeitpunkt 1981 eine HIV-Infizierung adäquat kausal verursacht hat, da zu dem Zeitpunkt nicht vorhersehbar war, daß durch entsprechendes ärztliches Verhalten AIDS-Infizierungen vermieden worden wären. Ob diese Zweifel hinsichtlich der Hämophiliebehandlungszentren allerdings begründet sind, ist wiederum zweifelhaft. Man wird wohl ebenso zu entscheiden haben, wie bei den Produzenten[270a]). Insofern wird auf das gerade zur Produzentenhaftung Ausgeführte verwiesen (D IV, 1, b, aa).

Das Kriterium der Adäquanz bzw. des Schutzzwecks war mit Sicherheit ab Herbst 1983 gegeben, so daß der Einsatz dieser unsicheren Blutprodukte vorhersehbar zu HIV-Infizierungen führte.

b) Verschulden

Der Verschuldensmaßstab ist ein objektiver und richtet sich nach dem vom Arzt in der jeweiligen Behandlungssituation zu prästierenden Standard, der seinerseits durch die medizinische Wissenschaft und Praxis festgelegt ist. Insofern ist die Bejahung der Pflichtverletzung mit dem Verschulden gleichzusetzen, und es kann auf die Ausführungen oben D II verwiesen werden[271]).

c) Beweislast

Grundsätzlich hat der Geschädigte das Vorliegen eines Behandlungsfehlers als auch dessen Ursächlichkeit für die Rechtsgutsverletzung und den geltend gemachten Gesundheitsschaden sowie ein Verschulden des Arztes zu beweisen[272]). Dem Geschädigten kann auch hier der Anscheinsbeweis, soweit dessen Voraussetzungen gegeben sind[273]), zugute kommen, sowohl bezüglich des Verschuldens wie der haftungsbegründenden Kausalität[274]).

Liegt in der Verabreichung nicht inaktivierter Blutprodukte ab Herbst 1983 ein grober Behandlungsfehler, so kehrt sich die Beweislast bezüglich Kausalität um[275]), wenn der Behandlungsfehler geeignet ist, einen Schaden der Art herbeizuführen, wie er tatsächlich entstanden ist. Es ist dann Sache des Arztes zu beweisen, daß der Schaden in diesem Fall nicht auf seinem Behandlungfehler beruht. Eine Umkehr der Beweislast für die haftungsbegründende Kausalität[276]) kann sich deshalb dann ergeben, wenn die Verschreibung dieses Arzneimittels — die ärztliche Maßnahme selbst — oder die fortgesetzte Behandlung[277]) mit dem Medikament sich als grober Behandlungsfehler darstellt[278]). Dies ist etwa der Fall, wenn eine Arzneimittelbehandlung fortgesetzt wird, nachdem Unverträglichkeiten aufgetreten sind[279]), oder wenn der Arzt ein Arzneimittel abgibt, das entweder vom Hersteller oder der Arzneimittelbehörde wegen des begründeten Verdachts unvertretbarer unerwünschter Wirkungen aus dem Verkehr gezogen worden ist. Die Beweislastumkehr besteht, wenn sich das Risiko, dessentwegen der Behandlungsfehler als grob angesehen wird, realisiert[280]). Sie tritt nur ein, wenn der „grobe Verstoß des Arztes geeignet ist, den konkreten Gesundheitsschaden hervorzurufen"[281]).

> „Je unwahrscheinlicher ein solcher ursächlicher Zusammenhang ist, was freilich zur Beweislast des Arztes steht, desto geringer wirken sich im Ergebnis auch die durch den Behandlungsfehler verursachten Aufklärungserschwernisse aus; ihr Gewicht verringert sich also gleichsam mit der wachsenden Unwahrscheinlichkeit eines Kausalzusammenhangs"[282]).

Die Unwahrscheinlichkeit des Kausalzusammenhangs ist vom Arzt zu beweisen; nur dann ist die Beweislastumkehr zugunsten des Patienten in Frage gestellt, und er muß nunmehr seinerseits den Kausalitätsnachweis führen. Man könnte eine Parallele zu solchen Fallkonstellationen ziehen, wenn man den Behandlungsfehler als grob qualifizieren kann. Grob ist ein Behandlungsfehler — und das ist eine juristische Wertung[283]) — dann, wenn er gegen elementare Behandlungsregeln oder Erkenntnisse der Medzin verstößt[284]). Ob man das schon im Herbst 1983 sagen

---

[270]) Vgl. oben D IV, 1, b, aa.

[270a]) Vgl. dazu auch Schramm, Der Schutzbereich, S. 135ff.

[271]) Vgl. Brüggemeier, Deliktsrecht, Rn. 571; BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 313; Palandt-Heinrichs, BGB, § 276, Rn. 15.

[272]) Palandt-Thomas, BGB, § 823 Rn. 169ff.

[273]) Vgl. insoweit oben D IV, 1, a, cc.

[274]) BGH NJW 1991, 1948; BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 291; Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 148f mit Rechtsprechungsangaben. Einschlägig BGHZ 114, 284, 290ff. — AIDS-Infektion durch Blutkonserve (Hamburg-Eppendorf).

[275]) BGHZ 72, 132; BGHZ 85, 212, 216; BGH NJW 1992, 754; BGH NJW 1988, 2949; 2303; 1511; BGH NJW 1983, 2080; BGH NJW 1981, 2513; BGH VersR 1992, 240; Palandt-Thomas, BGB, § 823 Rn. 170; BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 269ff.

[276]) Siehe zum folgenden Hart, Arzneimitteltherapie, S. 165ff.

[277]) Z. B. OLG Zweibrücken AHRS Kza 6570/3 = 2745/11 — Auro-Detoxin-Therapie.

[278]) Ständige Rechtsprechung z. B. BGHZ 72, 132, 133ff.; 85, 212, 216f.

[279]) OLG Zweibrücken AHRS Kza 6570/3 = 2745/11 — Auro-Detoxin-Therapie.

[280]) BGH NJW 1981, 2513 = VersR 1981, 954; NJW 1988, 2949, 2950f.

[281]) BGH NJW 1988, 2949, 2950.

[282]) BGH NJW 1988, 2949, 2950; möglicherweise handelt es sich eher um eine Frage des angemessenen Beweismaßes.

[283]) Steffen, Neue Entwicklungslinie, S. 154.

[284]) BGHZ 85, 212, 216ff.; BGH NJW 1992, 754.

kann, ist zweifelhaft. Aber spätestens ab dem Zeitpunkt, zu dem in ausreichender Menge hepatitissichere Präparate zur Verfügung standen (1985), wird man wohl ein solches Urteil treffen müssen. Zu beachten ist auch, daß man spätestens ab diesem Zeitpunkt von einem Organisationsverschulden der Krankenhausträger wird sprechen müssen, wenn hepatitissichere Präparate im Krankenhaus nicht zur Verfügung standen[285]). Damit muß aber von einem „voll beherrschbaren" Risiko gesprochen werden, dessen pflichtwidrige Realisierung ebenfalls nach wichtigen Literaturstimmen zur Umkehr der Beweislast führen soll[286]).

Die Rechtsprechung hat insbesondere dann die Beweislast für ein Verschulden umgekehrt[287]), wenn ein Schaden aus einem Fehler resultiert, der „voll beherrschbar" ist[288]). Zwar ist mit Verschulden meist nur die sog. innere Sorgfalt gemeint. Seit der Derosal-Entscheidung des BGH[289]) muß aber auch jenseits der Produkthaftung und in Parallele zu ihr davon ausgegangen werden, daß eine Umkehr der Beweislast bezüglich des Verschuldens sowohl die innere wie die äußere Sorgfalt umfaßt[290]), so daß aus der Rechtsgutsverletzung und der Fehlerhaftigkeit beispielsweise medizinischer Geräte auf die Pflichtwidrigkeit der Behandlung (äußere und innere Sorgfaltswidrigkeit) geschlossen werden muß. Dieses Ergebnis wird auch durch die Rechtsprechung zu § 823 II BGB bestätigt, wo ein Schutzgesetzverstoß (etwa gegen die MedizingeräteVO oder das Gerätesicherheitsgesetz) eine Verschuldensvermutung auslöst[291]). Eine solche Konstellation könnte man hier deshalb annehmen, weil seit Herbst 1983 das Risiko der AIDS-Infektion durch Faktor-Produkte prinzipiell voll beherrschbar war und verhindert werden konnte.

Soweit geltend gemacht wird, die Pflichtverletzung bestehe in einer fehlenden oder nicht ausreichenden Aufklärung des Patienten über das Behandlungsrisiko oder über Behandlungsalternativen[292]), so hat der Arzt zu beweisen, daß er den Patienten ausreichend aufgeklärt hat[293]). Der Patient braucht zunächst nur zu beweisen, daß seine Gesundheitsverletzung auf dem Eingriff beruht, über den er mangelhaft aufgeklärt wurde[294]). Der Arzt kann nach st. Rspr. aber den Einwand erheben, der Patient hätte sich auch bei genügender Aufklärung für die Behandlung entschieden[295]) („rechtmäßiges Alternativverhalten") und die Verletzung wäre auch dann eingetreten. Macht der Arzt dies geltend, muß der Patient substantiiert und plausibel darlegen, daß er bei ordnungsgemäßer Aufklärung vor einem echten Entscheidungskonflikt gestanden hätte[296]).

Hat der behandelnde Arzt seine Dokumentationspflicht verletzt, so kann dies zu Beweiserleichterungen für den Geschädigten insbesondere hinsichtlich der Kausalität führen, die bis zur Beweislastumkehr gehen können[297]). Die Nichtdokumentation einer aufzeichnungspflichtigen Maßnahme indiziert ihr Unterbleiben. Dies wiederum kann zur Annahme eines groben Behandlungsfehlers führen und der zur Kausalitätsvermutung. Dokumentationsmängel können aber auch direkt zu einer Kausalitätsvermutung führen, sofern sie eine nicht mehr sichere Beurteilung des Behandlungsverlaufs zur Folge haben[298]). Insoweit wird von einer indiziellen Wirkung der Pflichtverletzung ausgegangen, die der Arzt widerlegen muß[299]). Würde im vorliegenden Zusammenhang die Dokumentationspflichtverletzung (Nichtdokumentation der Chargennummer) dazu führen, daß dem Patienten Beweiserleichterungen bezüglich des Vorliegens eines Behandlungsfehlers (Verabreichung eines nicht inaktivierten Produkts) zugute kommen, dieser Behandlungsfehler dann als ein grober Behandlungsfehler zu werten wäre, so führte dies wiederum zur Beweislastumkehr hinsichtlich der Kausalität zu Lasten des Arztes. Abgesehen vom Verschulden[300]) wäre der Arzt aufgrund der Verletzung seiner Dokumentationspflicht mit dem Beweis des Nichtvorliegens der haftungsbegründenden Tatsachen belastet, ein Umstand, der die Bedeutung der Erfüllung von Dokumentationspflichten auch im eigenen Interesse der behandelnden Ärzte unterstreicht.

d) Verjährung

Anders als Ansprüche gegen den Arzt aufgrund von Vertragsverletzungen, die in 30 Jahren verjähren (§ 195 BGB), verjähren die Ansprüche aus unerlaubter Handlung gem. § 852 I BGB in drei Jahren ab Kenntnis. Insofern kann auf die Erörterungen unter D IV, 1, a, ee verwiesen werden. Von Bedeutung ist, daß der Beginn der Laufzeit der Dreijahresfrist der Verjährung durch Dokumentationsmängel hinausgeschoben werden kann, soweit sie die Kenntnis des Patienten vom Behandlungsgeschehen verzögern[301]). Die möglicherweise fehlende Dokumentation der Arzneimittelcharge führt zu einer Beweisnot beim

---

285) Vgl. BGH in: Sander, Entscheidungssammlung zur Arzneimittelrecht, § 84 Nr. 7, S. 4 ff. — PPSB.

286) Giesen, Zur Annäherung von Arzthaftung und Dienstleistungshaftung in Deutschland und Europa, JR 1991, 485, 486 m. w. N..

287) Auch dazu Hart, Arzneimitteltherapie, S. 167.

288) Steffen, E., Neue Entwicklungslinien, S. 150 ff.; BGB-RGRK-Nüßgens § 823 Anh. II Rn. 311 ff.

289) BGHZ 80, 186 — Apfelschorf I.

290) Brüggemeier, G., Produkthaftung und Produktsicherheit, ZHR 152 (1988), 511, 519 f.

291) BGHZ 51, 91, 103 f. — Hühnerpest; Brüggemeier, G., Deliktsrecht, Rn. 826.

292) Vgl. oben D II, 2.

293) BGH NJW 1981, 2002; BGHZ 89, 96, 103; BGH VersR 1992, 237; vgl. auch BGH NJW 1992, 562.

294) BGH NJW 1986, 1541.

295) BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 151 ff.; BGH NJW 1976, 363; 365.

296) Vgl. BGHZ 90, 96, 111; BGH NJW 1991, 1543; 2342; 2344; BGH NJW 1990, 2928; BGH NJW 1980, 2751; BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 160 ff.; Palandt-Thomas, BGB, § 823 Rn. 51.

297) BGH NJW 1978, 2337, 2339.

298) Vgl. BGB-RGRK-Nüßgens, § 823 Anh. II Rn. 318 ff.

299) Vgl. BGHZ 85, 96, 217; BGH VersR 1986, 788; BGH VersR 1983, 983; BGH VersR 1985, 782.

300) Dazu schon oben D IV, 2, b.

301) BGH NJW 1985, 2194 (nur Leitsatz) = VersR 1985, 740, 741; Steffen, Neue Entwicklungslinien, S. 138.

Patienten, die nicht zu seinen Lasten gehen darf. Wenn der Geschädigte nicht aus anderen Gründen Kenntnis darüber erlangt, ob das Präparat infektiös war oder nicht, wird der Lauf der Verjährung nicht in Gang gesetzt.

3. Die Haftung des Staates

a) Kreis der geschützten Dritten

Eine Haftung des Staates aus § 839 BGB i. V. m. Art 34 GG tritt nicht schlechthin gegenüber allen durch eine schuldhafte[302]) Amtspflichtverletzung Geschädigten ein, sondern nur gegenüber den Dritten, die durch die Amtspflicht geschützt werden. Der Kreis der geschützten Dritten, d. h. auch der Kreis der Ersatzberechtigten, ist aus dem Sinn und Zweck der Amtspflicht abzuleiten[303]). Aufgabe der drittbezogenen Amtspflichten der Bundesoberbehörde ist es zu verhindern, daß unvertretbar schädliche Arzneimittel in den Verkehr gelangen bzw. verbleiben[304]). Mithin liegen im Schutzbereich alle, aber auch nur diejenigen, denen durch die Anwendung des bedenklichen Arzneimittels Schäden an Leben, Körper und Gesundheit zugefügt werden. Besteht das Risiko des Arzneimittels, wie bei den HIV-infizierten Blutprodukten, nicht nur in der Infizierung des Patienten, sondern auch in der weiteren Ausbreitung der Infektion, so sind auch diejenigen in den Schutzbereich der Amtspflichten einzubeziehen, bei denen sich diese Ansteckungsgefahr verwirklichen kann.

b) Haftungsbegründende Kausalität

Hat die Bundesoberbehörde drittbezogene Amtspflichten verletzt, so muß zwischen der Pflichtverletzung und der Rechtsgutsverletzung ein Ursachenzusammenhang gegeben sein. Im Schutzbereich der das BGA treffenden Amtspflichten liegen die Rechtsgüter Leben, Körper und Gesundheit[305]). Eine Verletzung dieser Rechtsgüter muß auf die Pflichtverletzung kausal zurückzuführen sein. Für die Ursächlichkeit von Amtspflichtverletzungen ist zu fragen, welchen Verlauf die Dinge bei pflichtgemäßem Verhalten genommen haben würden[306]). Besteht die Amtspflichtverletzung wie im vorliegenden Zusammenhang in einem Unterlassen, so ist ein Ursachenzusammenhang dann zu bejahen, wenn ein pflichtgemäßes Verhalten die Verletzung verhindert haben würde[307]).

Da es sich bei der Haftung des Staates nach § 839 BGB i. V. m. Art. 34 GG nicht um eine Gefährdungshaftung, sondern um eine Verschuldenshaftung handelt, reicht allein ein Kausalverlauf i. S. d. Bedingungstheorie nicht aus, es ist vielmehr auf die adäquate Kausalität bzw. auf den Schutzbereich der Norm abzustellen[308]).

Abgesehen von den konkreten Gegebenheiten im Einzelfall ist davon auszugehen, daß ein Nichtergreifen der risikoabwehrenden Maßnahmen vorhersehbar zu Infizierungen bei den Patienten führen konnte. Adäquat kausal bzw. im Schutzbereich der Norm waren aber auch die Verletzungen der Rechtsgüter der Zweitgeschädigten. Lag das spezifische Risiko dieser Arzneimittel auch darin, daß der Patient selbst infektiös wird, so war vorhersehbar, daß durch diesen andere infiziert werden konnten. Dies ist bei den Ehegatten, Lebenspartnern und Kindern offensichtlich[309]). Aber auch die Infizierung derjenigen, die nicht in diesem engen persönlichen Umfeld zum Patienten sind, waren vorhersehbar. Auch infektiöse Patienten nehmen, jedenfalls soweit ihnen das Gefahrenpotential nicht bewußt ist (gemacht wird), vorhersehbar ohne Schutzvorkehrungen am sozialen Leben teil. Diese darin bestehenden Gefährdungen auszuschließen, mindestens zu minimieren, ist gerade der Sinn der die Gesundheitsbehörde treffenden Amtspflicht zur Information: die Anordnung der Aufnahme von Nebenwirkungs- und Warnhinweisen in den Packungsbeilagen soll dem Patienten die Möglichkeit geben, sich entsprechend dem Gefahrenpotential zu verhalten. Verschärft tritt dieser Gesichtspunkt bei öffentlichen Warnungen zutage[310]).

Hätte die Bundesoberbehörde die erforderlichen Maßnahmen ergriffen, wäre also ein Ruhen der Zulassung, eine Indikationenbeschränkung, eine nachträgliche Auflage angeordnet und öffentlich gewarnt worden, so wären die Verletzungen überwiegend verhindert worden[311]), jedenfalls was die generelle Beurteilung anbelangt, im konkreten Einzelfall mag sich dies anders darstellen. Denn im Falle des Ergreifens der erforderlichen Maßnahmen wären nicht inaktivierte Blutprodukte, rechtmäßiges/anordnungsgemäßes Verhalten der Hersteller wird vorausgesetzt, nicht (mehr) an die Patienten[312]) gelangt. Daß der pharmazeutische Unternehmer seine selbständigen, aber inhaltlich gleichen Pflichten verletzt hat und die Verletzungen auf dessen Fehlverhalten beruhen, gereicht der ihre drittbezogenen Amtspflichten verletzenden Behörde nicht zum Vorteil.

c) Verschulden

Eine Haftung des Staates ist nur dann gegeben, wenn die Bediensteten ihre Amtspflichten schuldhaft verletzt haben. Das Verschulden muß sich dabei nicht auf die eingetretenen Rechtsgutsverletzungen

[302]) Dazu unten D IV, 3, c.

[303]) BGH NJW 1990, 1038, 1040; vgl. auch oben D III, 1, b, bb, aaa.

[304]) Oder im Bereich der Information, Empfehlung und Warnung eine Verhaltensänderung zum Schutze der Gesundheit zu erreichen; vgl. oben D III, 1, c, bb.

[305]) Vgl. oben D III.

[306]) Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 302.

[307]) BGH VersR 1963, 1175, 1176; Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 304.

[308]) MüKo-Papier § 839 Rn. 233; Kreft, ebd.; BGH NJW 1965, 1524, 1525; BGH VersR 1959, 31.

[309]) Vgl. BGH NJW 1991, 1948, 1950.

[310]) Vgl. hierzu oben D III, 1, c, ccc.

[311]) Zur Beweislast siehe unten D IV, 3, d.

[312]) Bei Indikationenbeschränkung sind nur die Patienten geschützt, die im ausgeschlossenen Indikationenbereich behandelt wurden.

bzw. auf den verursachten Schaden beziehen, sondern auf die Verletzung der Amtspflicht[313]). Da insoweit wohl nicht anzunehmen ist, daß die Bediensteten sich bewußt über ihre Amtspflichten hinweggesetzt haben oder einen Verstoß in Kauf genommen haben, kommt als Schuldform ausschließlich Fahrlässigkeit in Betracht. Fahrlässig handelt der Bedienstete, der bei Anwendung der für seinen Pflichtenkreis erforderlichen Sorgfalt in der Lage ist, sein Tun oder Unterlassen als einen Verstoß gegen seine Amtspflichten zu erkennen[314]). Auch in diesem Bereich ist der Fahrlässigkeitsmaßstab objektiviert[315]), so daß es auf das Verhalten eines pflichtgetreuen Durchschnittsbediensteten ankommt und gefragt wird, welche Verhaltensweise von einem solchen in der Stellung und konkreten Situation des verantwortlichen Bediensteten erwartet werden kann[316]).

Handlungsleitend hätte einerseits der gesetzliche Schutzauftrag einer strikten Nachmarktkontrolle „im Zweifel zugunsten der Arzneimittelsicherheit" sein müssen. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß es sich um extrem gefährdete, hochrangige Rechtsgüter der Patienten und Nichtpatienten handelte und wirtschaftliche Interessen der Hersteller gerade keine Berücksichtigung bei Sicherheitsentscheidungen finden durften[317]). Die Handlungsmaxime hätte lauten müssen: „im Zweifel für die Sicherheit"[318]).

d) Subsidiarität der Staatshaftung

Gemäß § 839 I S. 2 BGB kann der Beamte bei lediglich fahrlässiger[319]) Amtspflichtverletzung nur dann in Anspruch genommen werden,

> „wenn der Verletzte nicht auf andere Weise Ersatz zu erlangen vermag".

Ob und wieweit dieses Verweisungsprivileg des einzelnen Beamten sich auch zugunsten des Staates auswirkt, ist umstritten[320]). Der BGH hat es bereits vor 30 Jahren als „antiquiert"[321]) bezeichnet, ohne jedoch generell von der Anwendbarkeit auf die Staatshaftung abzusehen, weil die lex lata keine unmittelbare Staatshaftung vorsehe. Die Haftung des Beamten wird lediglich dem Hoheitsträger zugerechnet (mittelbare Staatshaftung).

Nach Ansicht des Gutachters ist jedoch auch bei der gegenwärtigen Rechtslage davon auszugehen, daß das Verweisungsprivileg im vorliegenden Zusammenhang nicht greift. Es ist heute mit dem Zweck des Gesetzes nicht mehr vereinbar. Außerdem liegen die hier in Rede stehenden Sachverhalte auf der Linie der BGH-Rechtsprechung, die teleologisch den Anwendungsbereich des Verweisungsprivilegs reduziert hat.

Nach der ratio legis sollte der einzelne Beamte entlastet werden, nicht aber der Staat. Der Beamte sollte durch eine mögliche Inanspruchnahme durch verletzte Dritte nicht in seiner Diensterfüllung gehemmt werden[322]). Dieser Zweck ist legitim und entspricht der arbeitsrechtlichen Rechtslage. Wegen der Haftungskanalisierung auf den Staat braucht der Beamte nicht mehr mit einer „übermäßigen" Inanspruchnahme durch Dritte zu rechnen[323]), zumal auch die Regreßmöglichkeit der öffentlichen Gewalt auf Vorsatz und grobe Fahrlässigkeit beschränkt ist (Art. 34 S. 2 GG).

Außerdem kann sich der Staat bei Amtspflichtverletzungen im Bereich des fiskalischen Handelns von Behörden nicht auf ein Verweisungsprivileg berufen. Gerade im Bereich der Ausübung hoheitlicher Gewalt, wo ein besonderes Schutzbedürfnis des Bürgers besteht, erscheint eine Haftungserleichterung zugunsten des Hoheitsträger (nicht des Beamten) als nicht gerechtfertigt. Demzufolge hatte auch die reformierte Staatshaftung (§ 1 I S. 1 StHG)[324]) eine unmittelbare Staatshaftung vorgesehen:

> „Verletzt die öffentliche Gewalt eine Pflicht des öffentlichen Rechts, die ihr einem anderen gegenüber obliegt, so haftet ihr Träger dem anderen für den daraus entstehenden Schaden nach diesem Gesetz."

Die reformierte Staatshaftung sollte eine ausschließliche, ohne deliktische Eigenhaftung des Beamten sein, und auf die Subsidiaritätsklausel sollte in jedem Falle verzichtet werden. Die Staatshaftung sollte also keine bloße „Ausfallhaftung", sondern eine primäre Haftung sein[325]). Da auch das Verfassungsrecht, nämlich die institutionelle Garantie der Staatshaftung in Art. 34 S. 1 GG, eine generelle Subsidiarität verbietet[326]), ist mindestens eine das Verweisungsprivileg teleologisch reduzierende Interpretation von § 839 I S. 2 BGB geboten[327]).

Bei einer Verletzung von Amtspflichten kommt hinzu, daß es regelmäßig nicht mehr um Dienstpflichten des Bediensteten, sondern um Pflichten der öffentlich-rechtlichen Körperschaft, des Staates, geht. Diese werden zwar auf den handelnden einzelnen Bediensteten „umgeleitet", bleiben aber

[313]) MüKo-Papier, § 839 Rn. 219ff.; Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 287.
[314]) BGHZ 106, 323, 329f.; Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 289.
[315]) MüKo-Papier, § 839 Rn. 247.
[316]) Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 192ff.
[317]) Siehe oben C II, 1, b, bb, ccc..
[318]) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 63.
[319]) Die Frage des Verschuldensgrades wird hier nicht problematisiert.
[320]) Vgl. die Darstellung bei Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, S. 63ff.
[321]) BGHZ 42, 176, 181.
[322]) Vgl. Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, S. 64f.; Nüßgens, Zur Rechtsfortbildung bei § 839 Abs. 1 Satz 2 BGB (Verweisungsklausel), in: Festschrift für W. Geiger, S. 456ff.; Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 489.
[323]) Soweit der Beamte selbst haftet, wird selbstverständlich weiter am Fortbestand der Verweisungsklausel festgehalten, vgl. hierzu Nüßgens, FS Geiger, S. 474.
[324]) Vgl. dazu und zur Geschichte dieses Gesetzes Papier in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 34 Rn. 75ff.
[325]) Papier in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 34 Rn. 82f.
[326]) Papier in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 34 Rn. 227; vgl. zum gesamten Streitstand Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, S. 64ff.; im Ergebnis ebenso Knothe, Staatshaftung, S. 122ff., 162.
[327]) Papier in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 34 Rn. 228.

Rechtspflichten der öffentlich-rechtlichen Körperschaft. Zudem besteht eine Haftung nur dann, wenn Amtspflichten verletzt werden, die Rechte, Rechtsgüter und Interessen eines Dritten zu schützen bestimmt sind. Der Dritte unterfällt dem persönlichen Schutzbereich der Amtspflicht; gerade er soll durch die Amtspflicht geschützt werden.

Grundsätzlich sollte also entgegen der Rechtsprechung im Rahmen der Staatshaftung nach Art. 34 GG von einer Nichtanwendbarkeit des Verweisungsprivilegs ausgegangen werden. Doch auch jenseits einer solchen generellen Aussage muß man von einer bereichsbezogenen Nichtanwendbarkeit der Subsidiaritätsklausel bei der (mittelbaren) Staathaftung für Fehlverhalten von Bediensteten des BGA in Bezug auf bedenkliche Arzneimittel ausgehen (aa). Selbst wenn man dem nicht folgt, versagt das Verweisungsprivileg aufgrund der hier behandelten konkreten Fallkonstellationen. Es fehlt (meist) an einer anderweitigen Ersatzmöglichkeit (bb).

aa) Nichtanwendbarkeit der Subsidiaritätsklausel aufgrund gleichen Pflichteninhalts

Die Rechtsprechung hat das Verweisungsprivileg in relativ weitem Umfang eingeengt[328]). Diese restriktive Anwendung der Haftungserleichterung erfolgte schrittweise in Fallgruppen[329]). Von besonderer Bedeutung sind die Sachverhalte der Verletzung von Straßenverkehrs(sicherungs)pflichten.

Die Nicht-Anwendbarkeit der Subsidiaritätsklausel wurde in Entscheidungen zu Pflichtverletzungen bei der Teilnahme am allgemeinen Straßenverkehr mit dem Grundsatz der haftungsrechtlichen Gleichbehandlung aller Verkehrsteilnehmer begründet[330]). Die Amtspflichten der Bediensteten stimmten inhaltlich mit den Pflichten eines jeden anderen Verkehrsteilnehmers überein[331]), so daß

> „der Schutzzweck dieser Amtspflichten (...) der Schutzfunktion der Verkehrsregeln im allgemeinen Recht der unerlaubten Handlungen" entspreche"[332]).

In Anknüpfung an dieses Argument der inhaltlichen Gleichgerichtetheit der Amtspflichten im Straßenverkehr und der allgemeinen Straßenverkehrs(verhaltens)pflichten der übrigen Verkehrsteilnehmer führte der BGH in Bezug auf Straßenverkehrssicherungspflichten aus, daß die öffentlich-rechtlich ausgestaltete Amtspflicht zur Sorge für die Verkehrssicherheit inhaltlich der allgemeinen Verkehrssicherungspflicht entspreche[333]) und aus diesem Grunde auch in diesem Bereich[334]) die Anwendbarkeit der Verweisungsklausel nicht gerechtfertigt erscheine[335]).

Zudem gehe der Rechtsgüterschutz des geschädigten Dritten weder bei Pflichtverletzungen im Rahmen der (behördlichen) Teilnahme am allgemeinen Straßenverkehr[336]) noch im Rahmen der (behördlichen) Verkehrssicherung weiter, als dies bei Verletzung dieser Pflichten durch andere Verkehrsteilnehmer bzw. Verkehrssicherungspflichtige der Fall sei. Aus diesem Grunde greift auch das Argument der weitergehenden Haftung[337]) nach § 839 I BGB insbesondere in bezug auf Vermögensschäden nicht.

Überträgt man diese Argumente auf die vorliegenden Konstellationen, so begründen sie die Nichtanwendbarkeit des Verweisungsprivilegs im Bereich der das BGA treffenden Amtspflichten. Zwar nimmt das BGA als den Arzneimittelmarkt überwachende und sichernde Behörde nicht am Arzneimittelverkehr teil. Marktteilnehmer sind in erster Linie die pharmazeutischen Unternehmen. Diese treffen die unter Punkt D I dargestellten Pflichten. Die Verantwortlichkeit der pharmazeutischen Unternehmer nach allgemeinem Deliktsrecht sowie der Gefährdungshaftung nach § 84 AMG betrifft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln (Blutprodukten). Die pharmazeutischen Unternehmer treffen dementsprechend zum Schutze von Leben, Körper und Gesundheit der Arzneimittelkonsumenten (auch) öffentlich-rechtlich ausgestaltete[338]) Pflichten zur permanenten Produkt-, Marktbeobachtung bzw. -überwachung. Die Pflichten des BGA entsprechen dem weitgehend. Sie richten sich im Bereich der Nachmarktkontrolle aber nicht nur auf die Überwachung der Einhaltung eben dieser die pharmazeutischen Unternehmer treffenden Pflichten, sondern es handelt sich um zwar parallele, aber eigenständige Verantwortlichkeiten, die aufgrund der administrativen Kompetenz, umfassenden Information und Erfahrung mit Risikoentscheidungen ein Mehr an Schutz der Arzneimittelverbraucher gewährleisten sollen. Die Bundesoberbehörde trifft wie den pharmazeutischen Unternehmer die Pflicht, bestehende Gefahren abzuwehren und risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen. Sowohl Unternehmen wie Bundesoberbehörde haben gleichgerichtet Gesundheitsgefahren abzuwehren bzw. zu minimieren. Der Schutzzweck der Amtspflichten des BGA deckt sich inhaltlich mit dem Zweck der Verhaltenspflichten, die pharmazeutische Unternehmer treffen.

---

[328]) Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 486 ff. m. w. N.; vgl. auch Palandt-Thomas, BGB, § 839 Rn. 56.

[329]) Vgl. die Darstellung bei Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, S. 65 ff.; MüKo-BGB-Papier § 839 Rn. 191 ff.; Nüßgens, FS Geiger, S. 456, 474; Futter, Zur Anwendbarkeit, NJW 1977, 1225 ff.

[330]) BGHZ 68, 217 = NJW 1977, 1238 unter ausdrücklicher Aufgabe der früheren Rechtsprechung.

[331]) BGHZ 68, 217, 221/222; es sei denn, Sonderrechte werden in Anspruch genommen, vgl. hierzu BGHZ 85, 225 u. BGH VersR 1991, 925.

[332]) BGHZ 68, 217, 222.

[333]) BGHZ 75, 134, 138; BGH NJW 1980, 2194, 2195; BGH VersR 1983, 636; Palandt-Thomas, BGB, § 839 Rn. 56; ablehnend MüKo-Papier, § 839 Rn. 278; a. A. BGHZ 91,48, 53 = NJW 1984, 207.

[334]) Obwohl die Bediensteten insoweit nicht als Teilnehmer am Verkehr bezeichnet werden konnten.

[335]) Bestätigt durch BGH NJW 1981, 682 (Streupflicht).

[336]) Vgl. BGHZ 68, 217, 222.

[337]) So Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzansprüche, Rn. 489, modifiziert in Rn. 490.

[338]) Vgl. oben C I.

Wenn aber die Verhaltenspflichten der beiden Akteure sich teleologisch decken, dann trägt die Parallele zur Rechtsprechung des BGH hinsichtlich der Verkehrs(sicherungs)pflichten, und es muß auch hier von der Nicht-Anwendbarkeit des Verweisungsprivilegs ausgegangen werden[339]).

bb) Keine anderweitige Ersatzmöglichkeit der Geschädigten

Doch selbst wenn die Auffassung vertreten wird, daß weder generell das Verweisungsprivileg unanwendbar ist, noch der Meinung gefolgt wird, daß wegen des gleichgerichteten Pflichteninhalts das Verweisungsprivileg zugunsten des Staates teleologisch zu reduzieren ist, führt dies nicht generell zu einem Ausschluß der Staatshaftung für Fehlverhalten der Bediensteten des BGA.

Gemäß § 839 I S. 2 BGB greift die Subsidiaritätsklausel nämlich nur dann, wenn der Verletzte anderweitig „Ersatz zu erlangen vermag". Das Verweisungsprivileg bezieht sich insofern nicht nur auf den rechtlichen Bestand einer solchen Ersatzmöglichkeit, sondern auch auf seine tatsächliche Durchsetzbarkeit und die Zumutbarkeit[340]) der Durchsetzbarkeit. Grundsätzlich besteht zwar für die durch Blut und Blutprodukte Geschädigten ein anderweitiger Anspruch gegenüber behandelnden Ärzten, Krankenhausträgern sowie pharmazeutischen Unternehmern. Diese Ansprüche sind aber entweder nicht durchsetzbar oder deren Durchsetzung ist nicht zumutbar.

Ein Anspruch gegen die behandelnden Ärzte, etwa in Behandlungszentren bzw. Krankenhäusern, wird in aller Regel, jedenfalls soweit diese verbeamtet sind, daran scheitern, daß diese sich ihrerseits auf das Verweisungsprivileg berufen können[341]), wenn es sich nicht um eine (nicht im Rahmen der Dienstpflichten liegende) Ambulanzbehandlung handelt[342]). Die Ersatzmöglichkeit würde in diesen Fällen regelmäßig gegen den öffentlichen Krankenhausträger bestehen. Nach allgemeiner Meinung findet das Verweisungsprivileg jedoch dann keine Anwendung, wenn sich die anderweitige Ersatzmöglichkeit des Verletzten gegen eine andere Organisationseinheit der öffentlichen Gewalt richtet, unabhängig davon, aus welchen Anspruchsgrundlagen dieser Anspruch hergeleitet wird[343]). Dementsprechend kann der Geschädigte nicht auf die Inanspruchnahme des Krankenhausträgers verwiesen werden; eine Haftung des Staates für Fehlverhalten der BGA-Bediensteten gemäß § 839 I BGB i. V. m. Art. 34 GG besteht hier vielmehr neben einer etwaigen Haftung von Krankenhausträgern.

Auch die grundsätzlich bestehende anderweitige Ersatzmöglichkeit gegenüber den pharmazeutischen Unternehmern führt nicht grundsätzlich zur nur subsidiären Haftung des Staates. Zwar hat der Verletzte einen Anspruch gegen den pharmazeutischen Unternehmer nach § 84 AMG oder § 823 BGB. Erhielten die Patienten Blutprodukte von mehreren Herstellern, kommt ihnen zudem § 830 I S. 2 BGB zugute, jedoch nur in dem Fall, daß die verabreichten Blutprodukte jeweils für sich genommen geeignet waren, den Schaden zu verursachen. Die Vorschrift des § 830 I S. 2 BGB will dem Geschädigten Beweisschwierigkeiten hinsichtlich der Kausalität allein dann abnehmen, wenn feststeht, daß mehrere Personen sich deliktisch verhalten haben und bis auf die Ursächlichkeit für den Verletzungserfolg alle haftungsbegründenden Voraussetzungen gegeben sind[344]). Die Vorschrift überbrückt jedoch nicht Beweisschwierigkeiten im Hinblick auf die Frage, ob dem Inanspruchgenommenen überhaupt eine unerlaubte Handlung mit Verletzungsgeeignetheit vorzuwerfen ist[345]). Diese Frage wird aber in den meisten Fällen der Verabreichung von Blutprodukten mehrerer Hersteller von erheblicher Bedeutung sein. Selbst wenn z. B. einem Bluter die verschiedenen Faktor VIII-Produkte bekannt sind, die er erhalten hat, bleibt immer noch fraglich, welches dieser Produkte überhaupt geeignet gewesen ist, das HI-Virus zu übertragen. In diesem Fall kommt § 830 I S. 2 BGB nicht zum Zuge[346]). Der Verletzte müßte dann längere und überaus schwierige Schadensersatzprozesse gegen den bzw. die pharmazeutischen Unternehmer führen. Dies ist aber gerade beim Verlauf der AIDS-Erkrankung nicht zumutbar, so daß eine Verweisung auf eine derartige schwer zu realisierende Ersatzmöglichkeit gegen Treu und Glauben verstieße[347]). Zudem besteht keine Verpflichtung des Verletzten, zunächst gegen den anderweitig Ersatzpflichtigen vorzugehen[348]). Er

[339]) Ebenso Knothe, Staatshaftung, S. 160ff.

[340]) BGHZ 2, 209, 218; BGH NJW 1982, 1328, 1329; BGHZ 120, 124, 126ff. — Wasserwirtschaftsamt/Überschwemmungsschaden; MüKo-Papier § 839 Rn. 273; Palandt-Thomas, BGB, § 839 Rn. 61f.; Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, S. 70.

[341]) Vgl. nur BGHZ 85, 393; BGH NJW 1986, 2883; BGHZ 89, 263.

[342]) Vgl. BGHZ 120, 376, 381ff. — Krankenhausambulanz; in diesen Fällen handelt der Chefarzt nicht aus seiner Krankenhausstellung heraus und nimmt insofern keine Amtspflichten wahr, so daß weder eine Haftung nach § 839 BGB statthat, noch er sich auf das Verweisungsprivileg berufen kann. Bei stationärer Behandlung gilt § 839 BGB; BGH ebendort, S. 382f m. w. N.

[343]) BGHZ 13, 88, 104f.; BGHZ 49, 267, 275; BGH NJW 1983, 627; MüKo-Papier, § 839 Rn. 265; Palandt-Thomas, BGB, § 839 Rd. 56; Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, S. 69; unmittelbar einsichtig ist dies für den Fall, daß auch dem beamteten Arzt eine Amtspflichtverletzung vorgeworfen wird und beide Körperschaften (BGA/ Krankenhausträger) einen Schadensersatz durch den wechselseitigen Verweis auf die jeweils andere Ersatzmöglichkeit blockieren.

[344]) MüKo-Mertens, § 830, Rn. 26; Kullmann, Arzneimittelhaftung, S. 133, 146ff.

[345]) BGH NJW 1989, 2943, 2944; BGHZ 89, 383, 398f.; Palandt-Thomas, BGB, § 830 Rn. 7ff.; MüKo-Mertens, § 830, Rn. 21ff.; Kullmann, Arzneimittelhaftung, S. 133, 146ff.

[346]) Vgl. Deutsch, Das Arzneimittelrecht, VersR 79, 685, 689.

[347]) BGH WM 1963, 375, 377; Palandt-Thomas, BGB, § 839, Rdnr. 62.

[348]) BGH VersR 1960, 663; Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen, Rn. 504.

hat vielmehr im Amtspflichtprozeß lediglich darzulegen, daß die Inanspruchnahme keine Aussicht auf Erfolg verspricht, weil sich nicht alle Anspruchsvoraussetzungen nachweisen lassen[349]). Ein Beweis des Nichtbestehens der Anspruchsvoraussetzungen gegenüber dem anderen wird von dem Geschädigten nicht verlangt[350]). Aus dem Recht des Verletzten auf alsbaldigen Schadensersatz folgt vielmehr, daß die durch Blut und Blutprodukte Verletzten sich nicht auf weitläufige und im Ergebnis unsichere Wege des Vorgehens gegen andere Ersatzpflichtige verweisen lassen brauchen.

Nach alledem kann sich der Staat in den vorliegenden Fallkonstellationen nicht auf das Verweisungsprivileg des § 839 I S. 2 BGB berufen.

cc) Abschließende Gesamtwürdigung des Ergebnisses zu § 839 I S. 2 BGB

Abschließend sei das Problem des Verhältnisses von Primärhaftung eines Zulassungsinhabers und „Sekundärhaftung" der Zulassungs- und Überwachungsbehörde nochmals grundsätzlich diskutiert. In der Entwicklung des Anlagenrechts, des Umweltrechts und des (stoffbezogenen) technischen Sicherheitsrechts dokumentiert sich eine kontinuierliche Ausweitung staatlicher Überwachung privater Wirtschaftstätigkeit. Diese Überwachungstätigkeit ist zwar bereichsbezogen unterschiedlich intensiv und umfangreich, und die zuständigen Behörden sind für die Wahrnehmung ihrer Aufgaben personell und sachlich unterschiedlich ausgestattet. Grundsätzlich existiert in diesen Feldern aber eine Parallelität von privaten und öffentlichen Sicherheitsverpflichtungen mit der Konsequenz, daß der Staat in eine umfassende haftungsrechtliche Sicherheitsverantwortung einrückt, die erhebliche finanzielle Risiken birgt. Der Staat übernimmt durch die Einrichtung solcher Kontrollbehörden „seinerseits eine eigene Mitverantwortung für diese Gefährdungen"[351]); es werden „Doppelverantwortungen" begründet. Solche Verdoppelungen sind aus der Sicht der risikobetroffenen Bürger von Nutzen, weil doppelte Kontrolle größere Sicherheit verspricht und doppelte Haftung in ihrer präventiven Wirkung ebenfalls in diese Richtung wirken sollte. Prägnant formuliert Pietzcker[352]):

> „Eine Haftung des Staates für nachlässige Aufsicht verlangt zwangsläufig nach strikterer Aufsicht, nach genauerer Beeinflussung der Unternehmen."

Im Hinblick auf die möglichen präventiven Wirkungen der Haftung ist die Verwerfung der Subsidiarität der Staatshaftung prinzipiell vernünftig. Sie steigert das Sicherheitspotential und schafft dem Bürger eine zusätzliche haftungsrechtliche Sicherheit. Andererseits darf der Staat nicht überall dort, wo er erlaubend und kontrollierend tätig wird, in eine „primäre" Haftungsverantwortung genommen werden[353]). Eine „drittschutzfreundliche Rechtsprechung"[354]) erweitert diesen Umfang der Haftungsverantwortung allerdings ständig und scheint umfassende „Gewährleistungsbürgschaften" für private Wirtschaftstätigkeit zu etablieren. Die Lösung dieses Dilemmas liegt m. E. nicht im Bereich der Außenhaftung, sondern im Innenausgleich[355]) zwischen primärem privatem Haftungsschuldner und „sekundärem staatlichem Kontrollschuldner". Sind nämlich für den aus einer unerlaubten Handlung entstehenden Schaden mehrere nebeneinander verantwortlich, so haften sie im Außenverhältnis als Gesamtschuldner (§ 840 I BGB). § 840 I BGB gilt auch für Amtshaftungs- und gefährdungshaftungsrechtliche Ansprüche[356]). Er setzt ein Verhältnis nach § 830 BGB oder Nebentäterschaft[357]) voraus, wobei hier Nebentäterschaft oder ein Beteiligungsverhältnis in Betracht kommt, was keine subjektive Beziehung der verschiedenen Akteure voraussetzt[358]). Die Ausgleichspflicht im Innenverhältnis (§ 426 I BGB) könnte dann den Subsidiaritätsgedanken aufnehmen. Dieser Lösungsansatz kann im Gutachten nicht weiter ausgeführt werden, zeigt aber, daß das Subsidiaritätsproblem jenseits von Drittschutz und Verweisungsprivileg zu einer vernünftigen Lösung geführt werden kann. Der haftungsrechtliche Schutz der Risikobetroffenen wäre auf diese Art im Außenverhältnis optimal gesichert, ohne den Staat in eine letztendlich überfordernde endgültige Primärverantwortlichkeit hineinzuzwingen.

e) Beweislast

Der Geschädigte hat die schuldhafte Amtspflichtverletzung, die Kausalität und den Schaden zu beweisen[359]). Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Amtspflichtverletzung und Schaden kommt ein Anscheinsbeweis in Betracht, wenn ersterer feststeht[360]). Weitere Beweiserleichterungen lassen sich aus § 287 ZPO entwickeln[361]). Brüggemeier rechnet diese Kausalitätsfrage zum „ausschließlichen Risikobereich" des BGA und kommt deshalb unter Bezugnahme auf die Hamburg-Eppendorf-Entscheidung des BGH[362]) zu einer Umkehr der Beweislast zu Lasten des Amtes hinsichtlich der Kausalität. Im übrigen bejaht er hinsichtlich der Fahrlässigkeit aus dem Gedanken der Organisationsverantwortung eine Beweislastumkehr[363]).

---

[349]) BGH VersR 1978, 252.

[350]) BGH VersR 1978, 252; 1964, 639; BGH NJW 1971, 2220, 2222; BGH NJW 1981, 675, 676; Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, S. 70; Kreft, ebd.

[351]) BVerfGE 53, 30, 58 — Mülheim-Kärlich.

[352]) Mitverantwortung des Staates, Verantwortung des Bürgers, JZ 1985, 209, 214.

[353]) Deshalb kommt Brüggemeier, Staatshaftung, S. 44f zur prinzipiellen Subsidiarität, wenn auch unter dem Gesichtspunkt des Drittschutzes, was hier abgelehnt wurde.

[354]) Pietzcker, Mitverantwortung, JZ 1985, 209, 214.

[355]) Darauf weist auch Pietzcker, Mitverantwortung, JZ 1985, 209, 214 hin.

[356]) Palandt-Thomas, BGB, § 840 Rn. 1.

[357]) MüKo-BGB-Mertens § 830 Rn. 5f.; § 840 Rn. 4.

[358]) Palandt-Thomas, BGB, § 840 Rn. 8.

[359]) Palandt-Thomas, BGB, § 839 Rn. 84.

[360]) BGH NJW 1983, 2241, 2242.

[361]) BGH NJW 1983, 2241, 2242.

[362]) BGHZ 114, 284, 297.

[363]) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 60f m. w. N.

Daß die HIV-Infektion der Hämophilen durch infektiöse Blutprodukte verursacht ist, dürfte unzweifelhaft sein, jedenfalls steht der Anscheinsbeweis zur Verfügung[364]). Schwieriger zu beantworten ist die Frage, ob im Einzelfall der Schaden durch die pflichtwidrig unterlassene Maßnahme des BGA verhindert worden wäre. Auch hier kann aber m. E. auf die vom BGH[365]) entwickelten Grundsätze zurückgegriffen werden[366]).

Hinsichtlich des Verschuldens bedarf es weiterer tatsächlicher Klärungen, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß der Fahrlässigkeitsbegriff auch der Amtshaftung objektiviert ist. Es geht nicht um persönliche Vorwerfbarkeiten zu Lasten von Amtsträgern, sondern um staatliche Haftung.

f) Verjährung

Ansprüche gegen den Staat wegen Amtspflichtverletzung gemäß § 839 BGB i. V. m. Art 34 GG verjähren nach § 852 BGB in drei Jahren ab Kenntnis des Schadens und der Person des Ersatzpflichtigen. Bezüglich der Kenntnis des Schadens wird auf die Ausführungen oben D IV, 1, a, dd verwiesen.

Im Hinblick auf die Kenntnis von der Person des Ersatzpflichtigen kommt es insoweit nicht darauf an, ob der Geschädigte von der Zurechnung der Haftung auf den Staat Kenntnis hat. Die Kenntnis bezieht sich ausschließlich auf den handelnden Bediensteten bzw. die Körperschaft[367]). Für den Beginn der Verjährung reicht es aus, daß der Geschädigte die schadensstiftende Handlung in ihren Grundzügen kennt und gewichtige Anhaltspunkte für ein Verschulden vorliegen[368]). Im Hinblick auf § 839 I S. 2 BGB beginnt die Verjährung jedoch erst dann zu laufen, wenn der Geschädigte entweder weiß, daß der Bedienstete fahrlässig gehandelt hat, oder aber, daß keine anderweitige Ersatzmöglichkeit besteht[369]).

Problematisch ist, inwieweit in den 1249 Fällen, in denen in den Abfindungsverträgen zwischen Haftpflichtversicherern der pharmazeutischen Unternehmer und Hämophilen Ansprüche Dritter ausgeschlossen wurden[370]), diese Drittausschlußklausel für die Kenntnis von der Person des Ersatzpflichtigen von Bedeutung ist. Grundsätzlich wird wohl die Unwirksamkeit dieser Klausel[371]) eine etwaige Kenntnis nicht beseitigen können. Doch ist zu berücksichtigen, daß die Klausel gerade auch wegen Verstoßes gegen das Transparenzgebot des § 9 I AGBG unwirksam ist[372]).

[364]) BGHZ 114, 284, 287; Brüggemeier, Staatshaftung, S. 60.
[365]) BGHZ 114, 284, 297.
[366]) Ebenso Brüggemeier, Staatshaftung, S. 60.
[367]) Palandt-Thomas, BGB, § 852 Rn. 12.
[368]) BGH WM 1989, 1822, 1826; BGH WM 1976, 643.
[369]) BGHZ 121, 65, 71; BGHZ 102, 246; BGH NJW 1986, 1866; BGH VersR 1985, 642; Palandt-Thomas, BGB, § 852, Rn. 12.
[370]) Vgl. dazu überzeugend Brüggemeier, Staatshaftung, S. 13, 16, 66.
[371]) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 20ff.
[372]) Brüggemeier, ebd.

„Bei und nach Vertragsschluß war es für den Hämophilen nicht erkennbar, wem gegenüber Ansprüche denn nun ausgeschlossen sind und wem gegenüber er weiterhin Ansprüche (. . .) im Klagewege verfolgen kann"[373]).

Eine Kenntnis davon, daß Ansprüche gegen den Staat ernsthaft in Betracht kommen bzw. bei Wirksamkeit der Klausel nicht mehr in Betracht kommen, kann aus dieser für den einzelnen Betroffenen unklaren Klausel nicht entnommen werden. Von einer Kenntnis kann in diesem Zusammenhang erst für den Zeitpunkt gesprochen werden, wenn der Geschädigte von der Unwirksamkeit dieser Klausel in bezug auf Amtshaftungsansprüche Kenntnis erlangt hat.

3. Umfang der Ersatzpflicht

Für den Umfang der Ersatzpflicht des pharmazeutischen Unternehmers nach § 84 AMG bei Tod und Gesundheitsverletzung gelten die besonderen Bestimmungen der §§ 86ff. AMG. So ist im Falle der Tötung oder Gesundheitsverletzung Schadensersatz durch Ersatz der Kosten einer (versuchten) Heilung sowie Ersatz des Vermögensnachteils zu leisten, den der Verletzte bzw. Getötete dadurch erlitten hat bzw. erleidet, daß während der Krankheit bzw. infolge der Verletzung die Erwerbsfähigkeit aufgehoben, gemindert oder eine Vermehrung seiner Bedürfnisse eingetreten ist bzw. war. Im Falle der Tötung hat der pharmazeutische Unternehmer auch die Beerdigungskosten zu tragen. Den Unterhaltsberechtigten ist Ersatz für Entziehung des Unterhaltsrechts zu leisten.

Gemäß § 88 AMG ist die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers jedoch auf Höchstbeträge begrenzt. Auch wird kein Ersatz für immaterielle Schäden gewährt.

Insoweit stellt sich die Haftung aufgrund allgemeinen Deliktsrechts als für den Geschädigten günstiger dar. Hiernach wird nicht nur ohne Haftungshöchstgrenze gehaftet, sondern es wird auch für den immateriellen Schaden eine billige Entschädigung in Geld — Schmerzensgeld — gewährt, § 847 BGB. Zusätzlich kann im Unterschied zu den arzneimittelrechtlichen Vorschriften für entgangene Dienste die Zahlung einer Geldrente verlangt werden, § 845 BGB. Gemäß § 842 BGB ist im Falle der Körperverletzung auch für die Nachteile Ersatz zu leisten, die der Geschädigte aufgrund der zur Schadensersatzpflicht führenden Handlung nicht nur für seinen Erwerb, sondern auch für sein Fortkommen erleidet, so daß auch die Kosten einer zusätzlichen Ausbildung oder Nachteile infolge verminderter Heiratschancen zu ersetzen sind[374]).

[373]) Brüggemeier, Staatshaftung, S. 24.
[374]) Kullmann in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung, Kza 3805, S. 15.

E. Organisationsrecht[1])

In diesem Kapitel wird die verwaltungs(aufsichts) rechtliche Verantwortlichkeit des Gesundheitsministeriums[1]) für das Verhalten der Bundesoberbehörde in seinem Geschäftsbereich behandelt.

I. Zur Verantwortlichkeit des Gesundheitsministers für das Fehlverhalten nachgeordneter Behörden

1. Unmittelbare Bundesverwaltung im Gesundheitsrecht

Gem. Art. 83 GG führen die Länder die Bundesgesetze als eigene Angelegenheit aus, soweit das GG nichts anderes bestimmt oder zuläßt.

Art. 87 III S. 1 1. Alt. GG räumt dem Bund allerdings die Möglichkeit ein, für Angelegenheiten, die in seine Gesetzgebungszuständigkeit fallen, selbständige Bundesoberbehörden einzurichten und damit Verwaltungsbefugnisse zu erwerben[2]). Von dieser Möglichkeit hat der Bund, dem gem. Art. 74 Nr. 19 GG die konkurrierende Gesetzgebung über den Verkehr mit Arzneien zusteht, durch Errichtung des BGA Gebrauch gemacht[3]) (fakultative Bundesverwaltung). Das BGA ist wie jede selbständige Bundesoberbehörde eine dem jeweiligen Bundesministerium nachgeordnete Verwaltungsbehörde mit Zuständigkeit für das gesamte Bundesgebiet[4]). Der Zweck dieses Behördentypus besteht darin, die Regierungstätigkeit von der Verwaltungstätigkeit zu trennen[5]). Die Charakterisierung „selbständig" bezieht sich ausschließlich auf eine organisatorische Selbständigkeit: gemeint ist damit die Eigenständigkeit einer Behörde (im Gegensatz dazu: Zweigstellen, Abteilungen u. ä.) und die Einräumung von Entscheidungsbefugnissen. Nicht gemeint ist demgegenüber Freiheit von Weisungen der obersten Bundesbehörde (Ministerium)[6]). Das BGA ist u. a. zuständig für die Zulassung von Fertigarzneimitteln (§ 77 i. V. m. § 21 I AMG), zentraler individuell-konkreter Regelungen und Maßnahmen im Rahmen der sog. Nachmarktkontrolle (Ziff. 8.1 der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken[7]) i. V. m. § 63 AMG).

2. Durchführung des AMG durch das BGA und die Ministerverantwortlichkeit

Jeder Bundesminister hat gem. Art. 65 S. 2 GG die Verantwortung für seinen Geschäftsbereich. Die Ressortleitung erstreckt sich nicht nur auf den Bereich des Ministeriums i. e. S. (oberste Bundesbehörde; Regierungsgeschäfte), sondern umfaßt auch den ihm zugewiesenen Teil der Bundesverwaltung (z. B. Bundesoberbehörde). Daraus erhellt, daß die Stellung als Minister (als Ressortchef) mit einer doppelten rechtlichen Bedeutung verbunden ist[8]): Verwaltungsrechtlich folgt aus der Ressortleitung, daß alle organisatorischen Funktionseinheiten dieses Ressorts dem Minister untergeordnet und weisungsgebunden sind (amtliche Gehorsamspflicht)[9]). Umgesetzt wird die verwaltungsmäßige Verantwortlichkeit des Ministers durch Aufsichts- und Weisungsrechte gegenüber den Bediensteten seines Geschäftsbereichs[10]) (dazu unten III). Wesentlich jünger als die verwaltungsrechtliche Seite des sog. Ministerialsystems ist die verfassungsrechtliche Seite. Sie zielt auf eine staatsrechtliche bzw. politische Verantwortlichkeit gegenüber

---

[1]) Das Gesundheitsressort war im Laufe der Zeit Teil unterschiedlich zugeschnittener ministerieller Zuständigkeiten. Das spielt für die hier zu klärenden Fragen keine Rolle.

[2]) Es ist darüber gestritten worden, ob sich der Anwendungsbereich des Art. 87 III S. 1 GG nur auf die Fälle erstreckt, in denen das GG dem Bund die Verwaltungskompetenz ausdrücklich zugesteht (vgl. etwa Kalkbrenner, Zur Errichtung von Bundesoberbehörden nach Art. 87 III GG, JZ 1963, 210ff.). Das BVerfG hat diese Frage verneint; siehe BVerfGE 14, 197, 210.

[3]) Errichtungsgesetz vom 27. 2. 1952 (BGBl. I, S. 121); zuletzt geändert durch Gesetz v. 22. 10. 1987 (BGBl. I, S. 2294).

[4]) Siehe zu den Merkmalen dieses Behördentyps BVerfGE 14, 197, 211. Siehe auch Maunz, in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 87 Rn. 78; Pieroth, in: Jarass/Pieroth, GG, 2. Aufl. 1992, Art. 87 Rn. 8; Bull, in: AK-GG, Art. 2. Aufl. 1989, 87 Rn. 25.

[5]) So Klaue, in: Immenga/Mestmäcker, GWB, 2. Aufl. 1992, § 48 Rn. 1.

[6]) Siehe nur Maunz, in: Maunz/Dürig/Herzog, GG, Art. 87 Rn. 83.

[7]) Neufassung vom 10. Mai 1990, BAnz. Nr. 91 v. 16. Mai 1990.

[8]) Vgl. zum folgenden Böckenförde, Die Organisationsgewalt im Bereich der Regierung, 1964, S. 144ff. Siehe auch Kölble, Die Ministerialverwaltung im parlamentarisch-demokratischen Regierungssystem des Grundgesetzes, DÖV 1969, 25.

[9]) Vgl. etwa Dreier, Hierarchische Verwaltung im demokratischen Staat, 1991, S. 134.

[10]) Vgl. Liesegang, in: v. Münch, GG, 2. Aufl., Art. 65, Rn. 14; Herzog, in: M/D/H, Art. 65, Rn. 59.

dem Parlament[11]) (parlamentarisch-demokratische Kontrolle). Aus diesem Grunde wird die hierarchische Verwaltung auch als ein „Funktionserfordernis demokratischer Staatlichkeit" angesehen[12]). Zusammenfassend ist festzuhalten: „Wo (der Minister) zuständig ist, ist er auch verantwortlich, gleichgültig ob es sich um Regierungs- oder Administrativgeschäfte handelt"[13]). Das BGA gehört zum Geschäftsbereich des Bundesgesundheitsministers[14]); demgemäß ist der Minister verwaltungsmäßig und politisch verantwortlich für die Entscheidungen dieser Behörde. Etwas anderes kann nur dann gelten, wenn dem BGA durch Gesetz ein sog. ministerialfreier oder regierungsfreier Raum zugewiesen worden ist (dazu unten II).

3. Konsequenzen der Ministerverantwortlichkeit: Einstehen für Fehlverhalten nachgeordneter Behörden

Die vorstehenden Ausführungen machen deutlich, daß der Minister für ein Fehlverhalten seines Behördenapparates grundsätzlich einzustehen hat. Ein Fehlverhalten ist immer dann gegeben, wenn ein Rechtsverstoß vorliegt. Ein solches Fehlverhalten kann dem zuständigen Minister zugerechnet werden, wenn er den Rechtsverstoß billigt, oder ihn durch fehlende Leitung bzw. Aufsicht — etwa infolge eines Organisationsmangels — zuläßt[15]). Insofern geht es nicht um eine Verantwortung für „fremdes Geschehen", sondern um Verantwortung für „eigenes Geschehenlassen"[16]).

An fehlerhafte Leitung wäre zu denken, wenn der Minister die nachgeordnete Fachbehörde nicht aufgabengerecht ausstattet. An fehlende Aufsicht wäre beispielsweise zu denken, wenn der Minister es versäumt, bei komplexen rechtlichen Entscheidungen (z.B. bei der gesetzlichen Verwendung unbestimmter Rechtsbegriffe mit Verweisen auf außerrechtliche Wissensstandards) durch generell-abstrakte Anweisungen (Verwaltungsvorschriften) den Möglichkeitsraum der Entscheidung einzuengen bzw. den Entscheidungsprozeß zu organisieren. Gleiches gilt, wenn das (im übrigen auch gesetzlich vorgeschriebene: § 68 VwGO) interne Verwaltungskontrollverfahren (Widerspruchsverfahren) nicht installiert wird[17]), oder wenn eine originär aufsichtsbehördliche Aufgabe organisatorisch keinen Niederschlag gefunden hat, niemand also für Beschwerden zuständig ist. Demgegenüber wird man den Rechtsverstoß einer nachgeordneten Behörde nicht generell schon dann als Aufsichtspflichtverletzung des Ministers qualifizieren können, wenn er es unterläßt, jede einzelne Entscheidung zu kontrollieren. Typischerweise setzt die individuell-konkrete Aufsicht erst ein, wenn von Bürgern Beschwerden eingelegt werden (sog. Aufsichtsbeschwerde)[18]) und somit der Verdacht besteht, daß allgemeinen Weisungen des Ministers nicht gefolgt worden bzw. auf andere Weise die Aufgabenerfüllung nicht dem Recht gemäß erfolgt ist (näheres unten III).

II. Arzneimittelzulassung und Nachmarktkontrolle durch das BGA: Entscheidung in einem „ministerialfreien Raum"?

Die Verantwortung des Ministers wäre nur dann von vornherein wesentlich eingeschränkt, wenn die BGA-Tätigkeit als ein sog. ministerialfreier Raum qualifiziert werden müßte[19]). Ministerialfreie Räume sind dadurch gekennzeichnet, daß Verwaltungsstellen ihre Aufgaben sachlich unabhängig von Weisungen des zuständigen Ressortministers, also vollständig eigenverantwortlich, zu erfüllen haben[20]). Sie dürfen nur aus gewichtigen sachlichen Gründen durch Gesetz errichtet werden[21]). Ob eine behördliche Aufgabe bzw. eine Behörde „ministerialfrei" gestellt ist, ergibt sich aus dem Gesetz. Als klassisches Beispiel für Ministerialfreiheit wird die Tätigkeit von Prüfungsausschüssen genannt (Prüfungsausschüsse der Justizprüfungsämter; Musterungsausschüsse; Kriegsdienstverweigerungsausschüsse; Bundesprüfstelle für jugendgefährdende Schriften)[22]), Aufgaben

---

[11]) Vgl. Böckenförde, Die Organisationsgewalt, S. 145.

[12]) Dreier, Hierarchische Verwaltung, S. 125ff.

[13]) Siehe Stern, Das Staatsrecht der Bundesrepublik Deutschland, Bd. II, 1980, S. 319.

[14]) Siehe § 1 des Errichtungsgesetzes, BGBl. I (1952), S. 121.

[15]) Siehe Stern, Das Staatsrecht, S. 319f.

[16]) So Stern, Das Staatsrecht, S. 320 mit Hinweis auf Marschall v. Bieberstein und Schambeck.

[17]) Widerspruchsbehörde und Aufsichtsbehörde fallen nicht notwendig zusammen. Auch müssen die verwaltungsinterne Kontrolle in einem Widerspruchsverfahren und die Kontrolle im Rahmen der (Fach-)Aufsicht rechtlich auseinandergehalten werden. Funktionell betrachtet aber werden durch das Widerspruchsverfahren durchaus Aufsichtsmomente transportiert.

[18]) Vgl. etwa Maurer, Allgemeines Verwaltungsrecht, § 22, Rn. 36.

[19]) Siehe grundsätzlich zur Problematik ministerialfreier Räume: Fichtmüller, Zulässigkeit ministerialfreien Raums in der Bundesverwaltung, AöR 91 (1966), 297ff.; Füßlein, Ministerialfreie Verwaltung, 1972; W. Müller, Ministerialfreie Räume, JuS 1985, 497ff.

[20]) Vgl. etwa Müller, JuS 1985, 497, 498; Oebbecke, Weisungs- und unterrichtungsfreie Räume in der Verwaltung, 1986; Pieroth, in: Jarass/Pieroth, GG, 2. Aufl. 1992, Art. 86 Rn. 3.

[21]) Siehe zur verfassungsrechtlichen Problematik nur Stern, Das Staatsrecht II, S. 790f.; Bull, in: Ak-GG, Art. 86, Rn. 27; Loschelder, Weisungshierarchie und persönliche Verantwortung in der Exekutive, in: Isensee/Kirchhof, Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland, Band III (1988), § 68 Rn. 59; Dreier, Hierarchische Verwaltung, S. 134ff.

[22]) Vgl. Müller, JuS 1985, 497, 500.

also, die mit „ausgeprägten Beurteilungsfunktionen" verbunden sind[23]). Der Gesetzgeber hat solchen Ausschüssen ausdrücklich Unabhängigkeit und Weisungsfreiheit zugestanden[24]). In der juristischen Literatur werden darüber hinaus auch Beispiele für Ministerialfreiheit im Sinne von Unzulässigkeit konkreter Weisungserteilung diskutiert, ohne daß das Gesetz expressis verbis von Unabhängigkeit und/ oder Weisungsfreiheit spricht. So wird für die Genehmigung wettbewerbsbeschränkender Verträge durch das BKartA verbreitet vertreten, daß das Amt keinen konkreten Weisungen unterliegt, weil die Kollegialstruktur der Beschlußabteilungen, insbesondere das gerichtsähnliche Verfahren[25]), aber auch der dort versammelte Sachverstand[26]) darauf schließen lassen, daß die Entscheidung ausschließlich von den Beschlußorganen verantwortet werden soll. Die h. M. folgt dem allerdings nicht[27]).

Die Diskussion um die Berechtigung von Einzelweisungen im Kartellrecht könnte sich auch auf das arzneimittelrechtliche Kontrollverfahren auswirken. Auf den ersten Blick erscheint es jedenfalls nicht von vornherein als abwegig, die hier interessierende Nachmarktkontrollentscheidung des BGA als eine solche zu qualifizieren, für die ausschließlich und letztverantwortlich das BGA zuständig sein soll. Immerhin wird seit einiger Zeit vertreten, daß die arzneimittelrechtliche Nachmarktkontrollentscheidung, insbes. wegen des gesetzlich gewählten Entscheidungsmaßstabes (u. a. „Risiko/Nutzen-Bilanz"), der Beteiligung wissenschaftlichen Sachverstandes und der Ausgestaltung des Stufenplanverfahrens, eine „normative Ermächtigung" im Sinne der Einräumung eines Beurteilungsspielraumes enthält[28]). Insofern gibt es sowohl gewisse Übereinstimmungen mit der Tätigkeit der Prüfungsausschüsse („ausgeprägte Beurteilungsfunktion"), als auch mit der Tätigkeit der Beschlußkammern des BKartA (gerichtsähnliche Ausgestaltung des Stufenplanverfahrens). Bei näherem Hinsehen zeigt sich aber, daß das AMG dem BGA keine letztverantwortliche Entscheidung zugesteht. Selbst wenn man davon ausginge, daß das AMG einen Beurteilungsspielraum eröffnete[29]), kann daraus noch nicht der Schluß gezogen werden, daß dieser dem BGA zustehen müßte. Er könnte genauso gut von der Ressortleitung, also dem zuständigen Minister, reklamiert werden[30]). Darüber hinaus ist das aufwendige Stufenplanverfahren nicht durch Gesetz geregelt, sondern lediglich durch Verwaltungsvorschrift. Es erinnert zwar an justizförmige Verfahren, kann aber doch nicht gleichgesetzt werden mit einem Verfahren, das, wie das kartellrechtliche, die Entscheidung ausdrücklich an einen besonderen Beschlußkörper koppelt. Auch die Verwaltungsvorschrift scheint nicht davon auszugehen, daß die Nachmarktkontrollentscheidung gemeinsam von den am Verfahren beteiligten Behörden zu treffen ist, weil Ziff. 8 S. 1 lediglich die schwächste Form der Beteiligung, nämlich Unterrichtung und Anhörung („im Benehmen zwischen"), vorsieht. Aus alledem kann nur der Schluß gezogen werden, daß die arzneimittelrechtliche Nachmarktkontrollentscheidung keine ministerialfreie ist, sondern in den Verantwortungsbereich des Bundesgesundheitsministers fällt.

Eine davon zu unterscheidende Frage ist, ob die Spezifika der Nachmarktkontrollentscheidung, insbesondere der Umstand, daß es auf spezielles Sachwissen ankommt, es nahelegen, auf Grenzen des ministeriellen Weisungsrechts bzw. funktionelle Beschränkungen der Aufsicht zu erkennen[31]) (dazu unten III. 2).

III. Ressortprinzip: Weisungsbefugnisse und Aufsichtspflicht

Unmittelbar aus der Ressortleitung des Ministers erwachsen Weisungsbefugnisse[32]), Aufsichtsrechte und -pflichten. Die Aufsicht des Bundesgesundheitsministers über das BGA umfaßt sowohl die allgemeine, als auch die besondere Organ- bzw. Behördenaufsicht[33]). Erstere bezieht sich auf die innere Ordnung, die allgemeine Geschäftsführung und die Personalangelegenheiten der hierarchisch nachgeordneten Behörde[34]), letztere auf die fachliche Beauf-

[23]) Bull, in: AK-GG, Art. 86 Rn. 28.
[24]) Nachweise bei Müller, JuS 1985, 497, 500.
[25]) Müller, JuS 1985, 497, 501 m. w. N..
[26]) Siehe Bull, in: AK-GG, Art. 86 Rn. 28.
[27]) Vgl. Klaue, in: Immenga/Mestmäcker, GWB, § 48, Rn. 11ff. m. w. N.; siehe auch Bechtold, GWB, München 1993, § 49 Rn. 1f.
[28]) Vgl. Di Fabio, Gefahrbegriff und Nachmarktkontrolle, in: Damm/Hart (Hrsg.), Rechtliche Regulierung, S. 109, 130; ders., Risikoentscheidungen im Rechtsstaat, Tübingen 1994, § 10 (im Erscheinen). Die h. M. und auch das Gutachten folgen dem nicht; vgl. oben C I, 1, bb.
[29]) Die Rechtspraxis (siehe etwa OVG Berlin v. 16. 5. 1990, ESzA, § 30 AMG, Nr. 8b — Arteparon) und die h. M. erkennen einen Beurteilungsspielraum nicht an.
[30]) Dazu allgemein Schmidt, Einführung in die Probleme des Verwaltungsrechts, 1982, Rn. 56.
[31]) Siehe dazu Brandner, Grenzen des ministeriellen Weisungsrechts gegenüber nachgeordneten Behörden, DÖV 1990, 966, 968f.
[32]) Vgl. BVerwGE 46, 55, 57.
[33]) Vgl. dazu Wolff/Bachof, Verwaltungsrecht II, 4. Aufl. 1976, § 77 II b 4 u. 5; Schröder, Grundfragen der Aufsicht in der öffentlichen Verwaltung, JuS 1986, 371, 372; Krebs, Verwaltungsorganisation, in: Isensee/Kirchhof, Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland, Band III (1988), § 69 Rn. 44.
[34]) Diese obliegt lt. Geschäftsverteilungsplan dem Referat 115 des BMJFG.

sichtigung[35]). Der Bundesgesundheitsminister übt also mehr als eine bloße Rechtmäßigkeitsaufsicht aus. Sein Einfluß erstreckt sich auch auf die Zweckmäßigkeit des Handelns der nachgeordneten Behörde. Die Aufsichtsbefugnisse ergeben sich aus allgemeinen Grundsätzen des Verwaltungsrechts (und der Verfassung; siehe oben I. 2); sie bedürfen keiner expliziten gesetzlichen Verankerung und sind auch nicht gesetzlich verankert[36]). Lediglich in einigen Ländergesetzen existieren Spezialvorschriften.

Insofern wird man der Feststellung Otto Bachofs aus dem Jahre 1971, daß das Behörden- und Organisationsrecht seit eh und je von der verwaltungsrechtlichen Dogmatik vernachlässigt worden sei[37]), auch heute noch zustimmen müssen. Die Vernachlässigung des Organisationsrechts hat verwaltungsrechtshistorische, aber auch praktische Gründe. Weitgehend historisch ist heute die Vorstellung, daß Fragen der Verwaltungsorganisation und der hierarchischen Beziehungen, also insgesamt der Innenbeziehungen der Verwaltung, einem rechtsfreien Raum angehören[38]). Daß das nicht mehr so ist, zeigt sich deutlich in der sog. Staatsaufsicht, also der Aufsicht über die mittelbare Staatsverwaltung, aber auch in der Bundesauftragsverwaltung. Aber selbst das Verhältnis zwischen übergeordneter und nachgeordneter Behörde wird heute als ein rechtliches wahrgenommen, wenngleich als eines, in dem immer noch stärker das alte Prinzip der „Einheit der Verwaltung" und die damit einhergehende Vorstellung eines rechtsfreien Innenraumes weiterlebt. Eine praktische Erklärung für die Vernachlässigung der rechtlichen Verarbeitung von Aufsichtsproblemen verweist auf die zwischenzeitliche Ausgestaltung der Verwaltungsgerichtsbarkeit und das stetige Anwachsen der Klagemöglichkeiten[39]). Beides nimmt Aufsichtsproblemen einen Gutteil der Relevanz, die sie noch gehabt haben, als Verwaltungskontrolle schwerpunktmäßig lediglich Innenkontrolle bedeutete. Deshalb muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden: Die wenigen allgemeinen Grundsätze lassen sichere rechtliche Ableitungen jedenfalls en detail nicht zu. Gerichtsentscheidungen sind selten, weil das hierarchische Behördenverhältnis praktisch keine Klagemöglichkeiten eröffnet[40]), so daß auch eine richterrechtliche Auffüllung kaum stattfindet. Eine „Konkretisierung" erfolgt — wenn überhaupt — primär durch die Verwaltungspraxis. Diese Situation verhindert es nahezu, daß Aufsichtsfragen als Rechtsfragen wahrgenommen werden. Weil dieser Zustand für eine rechtsstaatliche Verwaltung unbefriedigend ist, war das Gutachten gehalten, Gesichtspunkte zu übertragen, die teilweise aus dem Amtshaftungsrecht, teilweise aus der sich entwickelnden Dogmatik eines „Risikoverwaltungsrechts"[41]) gewonnen worden sind.

1. Die Unterrichtung der Aufsichtsbehörde

Aus der Behördenaufsicht ergibt sich zunächst einmal ein Informationsrecht des Aufsichtsorgans, dem eine Informationspflicht des Beaufsichtigten entspricht[42]). Im Rahmen der gewöhnlichen Fachaufsicht erfolgt die Unterrichtung nur auf Anordnung des Aufsichtsorgans (siehe oben I. 3). Soweit aber Fachaufsicht (besondere Behördenaufsicht) und allgemeine Behördenaufsicht zusammenfallen, die Aufsicht also „total" ist[43]), wird darauf hingewiesen, daß die Unterrichtung hinsichtlich aller wichtigen Vorgänge auch ohne besondere Aufforderung zu erfolgen hat[44]). Dies scheint auch der Verwaltungspraxis zwischen dem BMG und dem BGA zu entsprechen.

2. Weisungen

Die Weisung ist das Instrument, mit dem die Ressortspitze ihre Leitungsfunktion wahrnehmen kann. Häufig geschieht das durch generell-abstrakte Handlungsanweisungen in Form von Verwaltungsvorschriften, Erlassen, Richtlinien (sog. allgemeine Weisungen)[45]), mit denen eine bestimmte Durchführung des Gesetzes gewährleistet werden soll. Die nachgeordneten Behörden sind an diese „Auslegung" durch die Behördenspitze rechtlich gebunden[46]). Auch die arzneimittelrechtliche Nachmarktkontrollentscheidung ist durch eine allgemeine Verwaltungsvorschrift des Bundesgesundheitsministers vorstrukturiert (Stufenplan). Hierbei handelt es sich allerdings nicht um eine allgemeine Weisung, sondern um die Herstellung von Bedingungen für eine Operationalisierbarkeit des Stufenplans[47]). Ohne diese allgemeine Verwaltungsvorschrift wäre die Nachmarktkontrolle gar nicht vollzugsfähig.

---

[35]) Diese obliegt lt. Geschäftsverteilungsplan der Sache nach dem Referat 351. Aufsichtsfunktionen sind allerdings explizit nicht angesprochen.

[36]) Schröder hat darauf hingewiesen, daß die Beaufsichtigung nachgeordneter Organe offensichtlich als so selbstverständlich angesehen wird, daß sie einer besonderen Begründung nicht bedarf, JuS 1986, 371, 372.

[37]) Vgl. Bachof, Die Dogmatik des Verwaltungsrechts vor den Gegenwartsaufgaben der Verwaltung, VVDStRL 30 (1972), 193 ff. = ders., Wege zum Rechtsstaat, Königstein 1979, S. 295, 321.

[38]) Vgl. dazu nur die Darstellung bei Faber, Verwaltungsrecht, 3. Aufl., Tübingen 1992, § 5 I.

[39]) Bachof, Die Dogmatik, ebenda.

[40]) Maßnahmen der Fachaufsicht als „Verwaltungsinterna"; vgl. nur Schröder, JuS 1986, 371, 375; siehe auch Krebs, Verwaltungsorganisation, § 69, Rn. 46.

[41]) Der Begriff stammt von Udo Di Fabio: Risikoentscheidungen (im Erscheinen).

[42]) Wolff-Bachof, Verwaltungsrecht, § 77 II d 1). Über das Informationsrecht hinaus hat die Aufsichtsbehörde auch die Möglichkeit, sich Akten vorlegen zu lassen und Prüfungen vor Ort vorzunehmen; vgl. Wolff-Bachof, Verwaltungsrecht, § 77 II d 1; Schröder, JuS 1986, 371, 373.

[43]) Vgl. Wolff-Bachof, Verwaltungsrecht, § 77 II c 1.

[44]) So Wolff-Bachof, Verwaltungsrecht, § 77 II d 1.

[45]) Vgl. statt vieler Bull, Allgemeines Verwaltungsrecht, 4. Aufl. 1993, Rn. 173.

[46]) Siehe nur Schmidt, Einführung, Rn. 56.

[47]) Der Stufenplan ist im AMG lediglich angesprochen, nicht aber geregelt. Die Ausgestaltung ist gem. § 63 AMG dem zuständigen Bundesminister übertragen worden.

Mit der konkreten Weisung kann die Aufsichtsbehörde auf Einzelentscheidungen Einfluß nehmen und ihre individuell-konkrete Rechtsansicht gegenüber der nachgeordneten Behörde durchsetzen. Das Weisungsrecht der aufsichtsbefugten Behörde unterliegt dem Opportunitätsprinzip, steht also im Ermessen des Aufsichtsorgans. Bei Rechtsverstößen der nachgeordneten Behörde wird aber im Schrifttum teilweise eine Pflicht zur Weisung angenommen[48]). Die Ministerverantwortung gegenüber dem Parlament (siehe oben I 2) dürfte ungeachtet dessen ein übriges tun, um für einen disziplinierten Gebrauch der Aufsichtsmittel zu sorgen.

Diskutiert wird aber auch eine Begrenzung des Weisungsrechts[49]). Insbesondere bei komplexen Sachverhalten, deren Beurteilung in die Hände einer nachgeordneten, wissenschaftsabhängigen Behörde gelegt ist, drängen sich aus dem Gesichtspunkt der größeren Sachnähe der nachgeordneten Behörde Begrenzungen für konkrete Weisungen auf. So fordert Brandner, daß die Ressortleitung in solchen Fällen nur dann zu konkreten Weisungen berechtigt sein soll, wenn „das Verfahren der Informationsermittlung, -sammlung und -verarbeitung prinzipiell in gleicher Weise erfolgt ist wie in der an sich zur Entscheidung berufenen Behörde[50]). Der Gutachter hält dies für ein vertretbares Kriterium, um komplexen Sicherheitsentscheidungen gerecht werden zu können (Die Forderung nach der Anerkennung von Beurteilungsspielräumen — siehe oben II — ist übrigens eine Reaktion auf solche Komplexitäten). Brandners Vorschlag korrespondiert im übrigen auch mit neuesten Forschungsergebnissen im Verwaltungsorganisationsrecht und in der Verwaltungswissenschaft[51]). Diese zeigen, daß das Prinzip der hierarchischen Verwaltung zugeschnitten ist auf die klassische Eingriffsverwaltung (Staatsaufgabe Gefahrenabwehr). Nur diese Verwaltungsaufgabe ist vollständig dem Vollzugsmodell verpflichtet[52]) und damit funktionell an eine hierarchische Struktur gekoppelt. Zwar soll nicht geleugnet werden, daß auch das moderne Sicherheitsrecht (Umweltrecht; gefahrstoffbezogenes Produktsicherheitsrecht, z.B. AMG) sich noch zu einem Gutteil in den Bahnen der klassischen Eingriffsverwaltung bewegt, Einbruchstellen werden aber unübersehbar. Denn mehr und mehr bricht sich der Gedanke Bahn, daß es bei der vorsorgenden Prävention im Umweltrecht, aber auch bei der wissenschaftsabhängigen Sicherheitsgewährleistung im Anlagensicherheitsrecht und im gefahrstoffbezogenen Produktsicherheitsrecht nicht mehr nur um einen reinen Vollzug vorgegebener gesetzlicher Verbots- und Eingriffstatbestände geht, sondern daß der Verwaltungstätigkeit ein wesentlich aktiverer, gestaltenderer Anteil zukommt[53]). Deshalb werden Einschnitte im Hierarchiemodell unausweichlich sein. Die Einrichtung wissenschaftsabhängiger Behörden, wie etwa des BGA, kann vor diesem Hintergrund bereits als eine Reaktion auf diesen Befund gedeutet werden.

3. Verletzung der Aufsichtspflicht

Wie bereits erwähnt, können Rechtsverstöße nachgeordneter Behörden zugleich auch ein Fehlverhalten der Ressortspitze beinhalten, wenn die Behördenspitze den Verstoß billigt oder aber durch unzureichende Leitung bzw. Aufsicht ermöglicht. Daß das BGA seine Nachmarktkontrollentscheidung bezüglich der Faktor VIII-Blutpräparate in rechtlich fehlerhafter Weise getroffen hat, ist bereits dargelegt worden (siehe oben C II 1 b).

a) Unterrichtungsobliegenheiten

Gerade für die Nachmarktkontrollentscheidung im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Überwachung durch das BGA wird man selbst dann, wenn die hierauf bezogene Aufsicht nicht als eine „totale" (siehe oben 1.) verstanden wird, strenge Unterrichtungsobliegenheiten annehmen müssen, weil es hierbei um hochrangige Rechtsgüter Drittbetroffener geht, die nicht am Stufenplanverfahren beteiligt sind, also keine Möglichkeiten haben, selbst auf die Entscheidung Einfluß zu nehmen (kein Widerspruchsrecht Drittbetroffener; keine Klagemöglichkeit)[54]). In Anbetracht dessen wäre es sicherlich nicht ausreichend, wenn die Aufsichtsbehörde sich jeweils nur aufgrund von Beschwerden der Patienten über die Nachmarktkontrolle unterrichten würde, weil diese i. d. R. gar keine Kenntnis von entsprechenden Entscheidungen haben. Vielmehr sprechen die spezifischen Defizite des Rechtsschutzes Dritter bei Produktgefährdungen dafür, daß die Aufsichtsbehörde sich über die laufenden Stufenplanverfahren unterrichten lassen muß, um eine rechtmäßige und zweckmäßige Entscheidung sicherzustellen. Welche Anforderungen dies im ein-

---

[48]) So auch Schröder, JuS 1986, 371, 374.

[49]) Vergl. Brandner, DÖV 1990, 966ff.

[50]) DÖV 1990, 969. Rechtsdogmatisch untermauert wird dieses Ergebnis durch den Hinweis auf die Beschränkungen des Selbsteintrittsrechts der Aufsichtsbehörde. Es sei ein Wertungswiderspruch, einerseits Beschränkungen des Selbsteintrittsrechts anzuerkennen, andererseits aber keinerlei Weisungsbeschränkungen vorzunehmen.

[51]) Vgl. Dreier, Hierarchische Verwaltung, S. 159ff.; Schuppert, Verfassungsrecht und Verwaltungsorganisation, Der Staat 1993, 581, 598ff.

[52]) Instruktiv dazu Wahl, Die Aufgabenabhängigkeit von Verwaltung und Verwaltungsrecht, in: Hoffmann-Riem/ Schmidt-Aßmann/Schuppert (Hrsg.), Reform des Allgemeinen Verwaltungsrechts, 1993, S. 177, 192ff.

[53]) Instruktiv insoweit Dreier, Hierarchische Verwaltung, S. 159ff. Umfassend und grundlegend jetzt Di Fabio, Risikoentscheidungen.

[54]) Vgl. Hart u. a., Das Recht, S. 39f. Zwar dienen die zentralen Zulassungs- und Eingriffsvoraussetzungen des AMG auch dem Schutz Dritter und nicht nur dem Allgemeininteresse. Das reicht aber allein nicht aus. Verlangt wird darüber hinaus auch eine tatsächliche Betroffenheit. Das bereitet im Umweltrecht bei ortsfesten Anlagen keine Schwierigkeiten, weil der Nachbar von den Einwirkungen dieser Anlage stets betroffen ist. Bei Produkten ist das anders; denn Ärzte als Verbrauchsdisponenten und Patienten, die sich gegen eine Nachmarktkontrollentscheidung wehren wollen, dürften regelmäßig nicht betroffen sein, weil sie nicht gezwungen sind, weiterhin das in Rede stehende Medikament zu verordnen bzw. einzunehmen.

zelnen beinhaltet, ist aber bisher literarisch völlig ungeklärt und läßt sich wohl auch nicht pauschal beantworten. In der hier zu begutachtenden Konstellation müssen an die Art der Unterrichtung wegen der Wissenschaftsabhängigkeit und der Komplexität der Entscheidung insgesamt besondere Anforderungen geknüpft werden. Denn selbstverständlich nützt es der Aufsichtsstelle wenig, wenn medizinwissenschaftliche Gutachten und Gegengutachten zur Kenntnis gegeben werden. Entscheidend ist die Aufbereitung des Sachverhaltes durch das BGA, also zunächst die Auflistung aller entscheidungsrelevanten Ausgangsdaten. Sodann sind die entscheidungsleitenden Erwägungen anzugeben, um eine Transparenz der Begründung herzustellen. Nur diese Art der Unterrichtung ist geeignet, der Aufsichtspflicht Genüge zu tun.

b) Nachprüfungspflicht des Ministers

Die Beantwortung der Frage, ob die Aufsicht durch den Bundesgesundheitsminister fehlerhaft war, hängt entscheidend davon ab, wie weit er verpflichtet ist, die Entscheidung des BGA nachzuprüfen. Ein wichtiger Gesichtspunkt in diesem Zusammenhang ist der Umstand, daß der Verwaltungsrechtsweg den Patienten versperrt ist. Selbst wenn man das rechtliche Ergebnis (fehlende Klagebefugnis wegen fehlender Betroffenheit)[55]) in Zweifel zieht, bleibt es faktisch bei der Situation, daß Patienten und Verbrauchsdisponenten in der Regel keine Kenntnis von Einzelheiten der Nachmarktkontrollentscheidung erhalten. Dieses Defizit muß durch eine erhöhte Kontrolle der aufsichtsbefugten Behörde kompensiert werden. Die Kontrolle darf also nicht erst bei Beschwerden einsetzen. Allerdings kann keine Vollkontrolle verlangt werden. Dies folgt schon aus der funktionell-rechtlichen Erwägung, daß es sich bei der Nachmarktkontrollentscheidung des BGA um eine komplexe Risikoentscheidung mit prognostischen Elementen handelt. Der Aufsichtsbehörde kann daher nicht zugemutet werden, in die Einzelheiten eines medizinwissenschaftlichen Diskurses und hierauf bezogener Nutzen/Risiko-Bilanzen einzusteigen, für deren Beurteilung eine eigenständige Behörde mit eigenem Wissenschaftsapparat eingerichtet worden ist. Umgekehrt kann dies natürlich auch nicht den völligen Verzicht auf verwaltungsinterne Kontrolle begründen. Vielmehr ist ein Mittelweg zu beschreiten, der sich einerseits an Grundsätzen der verwaltungsgerichtlichen Kontrolle im Atomrecht und andererseits an amtspflichtbezogenen Kontrollmaßstäben zu orientieren hätte. Um mit dem letzteren zu beginnen: Das LG Stuttgart hat in seiner Birkel-Entscheidung verlangt, daß die Behörde jedenfalls insofern in Sachverständigen-Gutachten „einsteigen" muß, als es um eine Plausibilitätskontrolle und um äußere Daten geht. (Sind Schlußfolgerungen unter Bedingungen formuliert? Liegen diese Bedingungen tatsächlich vor?)[56]) Das wird auch von Aufsichtsbehörden zu verlangen sein. Die Orientierung an der verwaltungsgerichtlichen Kontrolle im Atomrecht[57]) mag zunächst überraschen, bietet sich aber deshalb an, weil hier die Verwaltungsgerichtsbarkeit erstmalig Kontrollkonsequenzen aus den Schwierigkeiten der Risikoermittlung und -bewertung gezogen hat. Diese Schwierigkeiten bestehen in durchaus vergleichbarer Form auch bei der Nachmarktkontrollentscheidung des BGA. Legt man diesen Kontrollmaßstab zugrunde, so bezieht sich die Kontrolle darauf, ob alle medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Verwaltungsentscheidung herangezogen worden sind und ob bei der Bewertung hinreichend konservative Sicherheitsannahmen gemacht worden sind. Eine solche Kontrolle korrespondiert unmittelbar mit der oben unter a) begründeten Unterrichtungspflicht. Sie läßt darüber hinaus schon ahnen, daß es für ein modernes, an Risikoentscheidungen orientiertes Organisationsrecht darauf ankommen muß, Aufsichtsfunktionen eher als Organisations- und Verfahrensanforderungen zu begreifen (dazu sogleich unter c).

c) Organisationspflichten des Ministers

Es ist bereits darauf hingewiesen worden, daß Aufsichtsverletzungen auch darin begründet liegen können, daß der Entscheidungsprozeß fehlerhaft organisiert ist. Insbesondere bei komplexen, wissenschaftsabhängigen Verwaltungsentscheidungen bekommt die Organisation des Entscheidungsprozesses einen besonderen Stellenwert, weil bei solchen Entscheidungen im Grunde genommen nur noch organisationale Richtigkeit darauf hoffen läßt, auch materiell zu einer Entscheidung mit möglichst großer Richtigkeitsgewähr zu kommen[58]). Der Bundesgesundheitsminister hat durch eine Verwaltungsvorschrift das Stufenplanverfahren organisiert und damit der überragenden Bedeutung der Organisation der Nachmarktkontrollentscheidung Rechnung getragen. An diesem Verfahren fällt auf, daß die Patientenseite nicht durch fachkompetente Vertreter beteiligt ist. Dies hat teilweise auch in der Rechtswissenschaft Kritik hervorgerufen[59]), weil dadurch die Risikokommunikation in spezifischer Weise eingeschränkt ist: Der Arzneimittelhersteller kann seine Sicht der Dinge darlegen (rechtliches Gehör), kompetente Patientenvertreter können dies nicht, so daß die Verwaltungsentscheidung letztendlich nur von einer Seite unter erhöhtem Rechtfertigungsdruck steht. Man wird zur Zeit allerdings noch nicht sagen können, daß solche Organisationsanforderungen schon sicherer Bestandteil des Aufsichtsrechts sind, weil (auch jenseits der unzureichenden dogmatischen Durchdringung des Organisationsrechts) entsprechende Organisations- und Verfahrensüberle-

---

[55]) Siehe vorhergehende Fn.

[56]) Vgl. LG Stuttgart, NJW 1989, 2257, 2259. Siehe auch das Berufungsurteil des OLG Stuttgart, ZIP 1990, 1209, 1210.

[57]) Grundlegend ist hier die Entscheidung des BVerwG im Whyl-Fall: E 72, 300, 315ff.

[58]) Vgl. dazu die instruktiven Bemerkungen von Ossenbühl, Gedanken zur Kontrolldichte in der verwaltungsgerichtlichen Rechtsprechung, in: FSf. Konrad Redeker (1993), S. 55, 60f.

[59]) U. a. Hart u.a., Das Recht, S. 41; Hart/Reich, Integration, Rn. 63.

gungen nur sehr spärlich vom Gesetzgeber umgesetzt, und auch von der Rechtsprechung nur sehr unvollkommen als Kompensation für eine reduzierte Kontrolldichte aufgegriffen worden sind[60]). Lediglich in der Rechtswissenschaft wird seit einiger Zeit unter dem Generalstichwort „Verwaltungsverantwortung und Verwaltungsgerichtsbarkeit" intensiv über diese Zusammenhänge nachgedacht[61]).

IV. Konsequenzen

Wenn man in Rechnung stellt, daß die durch die Bundesoberbehörde zu treffenden Nachmarktkontrollentscheidungen hochkomplexe, wissenschaftlich angeleitete, auf komplizierten Sachverhalten beruhende Bewertungsentscheidungen sind und gleichzeitig bedenkt, daß ein Ministerium, nachdem es eine diesen Anforderungen entsprechende Bundesoberbehörde eingerichtet hat, nicht gehalten sein kann, eine denselben Ansprüchen gerecht werdende innerministerielle Parallelverwaltung als eigene Abteilung aufzubauen, wird man an die verwaltungsmäßigen Aufsichtpflichten keine generell höchsten Ansprüche stellen dürfen. Es wird darauf ankommen, situationsadäquate und das heißt auch nach den jeweiligen Risikosituationen differenzierende Anforderungen zu entwickeln. Es sollte deshalb darauf abgestellt werden, welche Vorkehrungen zur Vermeidung von Fehlentscheidungen organisatorisch eingerichtet wurden (Verfahrensregeln, allgemeine Berichtspflichten, konkrete Sachstandsdarstellungspflichten), welche Risikodimensionen bei einzelnen Sicherheitsentscheidungen vorliegen (Schadensumfang und Schadenswahrscheinlichkeiten) und in welcher Weise durch die Sicherheitsentscheidung grundlegende Belange des individuellen und kollektiven Gesundheitsschutzes betroffen sein können. Wenn die genannten organisatorischen Vorkehrungen getroffen sind, werden sich auch die konkreten Aufmerksamkeitsanforderungen für ein aufsichtliches Handeln erfüllen lassen, ohne den Bogen der „aufsichtlichen Sorgfalt" zu überspannen.

Eine Zurechnung des Fehlverhaltens des BGA an das Ministerium ist nach den bisherigen Ausführungen nur möglich, wenn das Ministerium den Rechtsverstoß gebilligt hat oder ihn durch fehlende Leitung bzw. Aufsicht zuläßt.

Von einer „Billigung" durch das Ministerium hinsichtlich des Rechtsverstoßes bezüglich der unterlassenen Widerrufe oder Ruhensanordnungen wegen der Hepatitis-Unsicherheit der nicht-inaktivierten Faktor-Präparate 1981 wird man vermutlich nicht ausgehen dürfen. Das Ministerium hat zwar Aufsichtsrechte und -pflichten und hätte bei voller Kenntnis des Sachverhalts und seiner wissenschaftlichen Bewertung tätig werden können (Opportunitätsprinzip) und möglicherweise auch müssen (z. B. bei Gefahr im Verzuge). Der Sachverhalt hatte aber wohl aus damaliger Sicht nicht die Risikodimension, die der späteren HIV-Infektionsgefahr ohne Zweifel zukam. Die Einrichtung einer selbständigen Bundesoberbehörde hat gerade auch den Zweck, das Ministerium von konkreten verwaltenden Kontrolltätigkeiten durch die Einrichtung einer selbständigen Bundesoberverwaltung zu entlasten. Dieses muß aber auch auf die verwaltungsrechtliche Aufsichtsverantwortlichkeit „durchschlagen". Das Ministerium kann nicht jede einzelne Risikoentscheidung überprüfen, zumal dann, wenn es zur Überprüfung jenseits des Stufenplanverfahrens nur in der Lage ist, wenn die Bundesoberbehörde ihren Unterrichtungspflichten genügt. Die Antwort könnte nur dann anders ausfallen, wenn zu diesem Sachverhalt eine Routine- oder Sondersitzung nach dem Stufenplan durchgeführt worden wäre und das Ministerium auf diese Art und Weise voll in die zu treffende Entscheidung eingebunden gewesen wäre. Ob das so war, entzieht sich der Kenntnis des Gutachters und wäre gegebenenfalls zu überprüfen.

Eine „Billigung" des Rechtsverstoßes durch das Ministerium hinsichtlich der HIV-Infizierungsgefahr 1983 käme nur dann in Betracht, wenn das Ministerium an dem Prozeß der damaligen Entscheidungsfindung voll beteiligt gewesen wäre und das Unterlassen des gebotenen Handelns gebilligt hätte. Nach dem Stufenplan vom 20. Juni 1980 wird der Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit sowohl zu den Routinesitzungen gemäß Ziff. 5, als auch zu den von der zuständigen Bundesoberbehörde einzuberufenden Sondersitzungen gemäß Ziff. 7 eingeladen. Diese Einladungen zu den Sondersitzungen erfolgen unter Nennung des Anlasses und der Fragestellung. Ob das Bundesministerium tatsächlich an der Stufenplansitzung des BGA im November 1983 teilgenommen hat, entzieht sich der Kenntnis des Gutachters, erscheint jedoch möglich, weil im Oktober 1983 eine „Krisensitzung" zu diesem Thema stattgefunden haben soll[62]). Wäre das Bundesministerium auf diese Art und Weise in den gesamten Sachverhalt, die tatsächlichen Grundlagen und die virologischen und medizinischen Beurteilungen, eingeweiht gewesen und hätte das Bewertungsergebnis des BGA geteilt oder wäre möglicherweise an seinem Zustandekommen beteiligt gewesen, müßte man von einer aufsichtsrechtlichen Verantwortlichkeit im Sinne von Billigung ausgehen.

---

[60]) Auch hier wiederum kann lediglich auf Erwägungen im Wyhl-Urteil des Bundesverwaltungsgerichts verwiesen werden: E 72, 300, 315ff.

[61]) Vgl. statt vieler Wahl, Risikobewertung der Exekutive und richterliche Kontrolldichte, NVwZ 1991, 409ff.

[62]) Dies wird von Brüggemeier, Staatshaftung, S. 10 unter Berufung auf Koch/Meichsner, Böses Blut. Die Geschichte eines Medizinskandals, 2. Aufl. 1993, S. 66 berichtet.

Jedenfalls mußte das Ministerium — hätte es an der Stufenplansitzung nicht teilgenommen — aufgrund der Mitteilung über die Stufenplansitzung insofern aufsichtlich tätig werden, als es sich einen Überblick über den Sachverhalt durch Berichtsanordnung gegenüber dem BGA hätte verschaffen müssen, um überhaupt die informationellen Voraussetzungen dafür zu schaffen, seine Aufsichtsbefugnisse wahrnehmen zu können.

Ob eine fehlende Leitung durch das Ministerium etwa in der Form unzureichender sachlicher und persönlicher Ausstattung des Amtes gegeben war, bedürfte der Überprüfung. Einen Anlaß für eine solche Überprüfung könnte eine Aussage des damaligen Präsidenten des BGA im Tätigkeitsbericht 1983[63]) liefern. Weitere Informationen über die Grundlagen solcher möglichen Leitungsprobleme sind dem Gutachter nicht bekannt.

Fragen der politischen Verantwortlichkeit waren nicht Gegenstand des Gutachtenauftrags.

Es sei darauf hingewiesen, daß aufsichtsrechtliche Mängel im vorliegenden Zusammenhang keine haftungsrechtliche Relevanz haben, weil die mittelbare Staatshaftung der Bundesrepublik Deutschland bereits durch das fehlerhafte Handeln der Bundesoberbehörde begründet ist. Zudem ist es außerordentlich zweifelhaft, ob es sich bei den aufsichtsrechtlichen Pflichten überhaupt um Amtspflichten mit drittschützendem Charakter[64]) i. S. v. § 839 I BGB i. V. m. Art. 34 GG handelt. Dieser Frage konnte das Gutachten nicht nachgehen.

[63]) S. 12: „Im Bereich der Risikomaßnahmen sind die personellen Lücken gravierend." Auf S. 13 heißt es: „Ein Risiko-Überwachungssystem im Arzneimittelbereich ist aufzubauen, das diesen Namen verdient."

[64]) Dies wird grundsätzlich abgelehnt; vgl. zu einer bejahenden Entscheidung BGH NJW 1955, 297f., die aber keinesfalls auf den vorliegenden Sachverhalt übertragen werden kann.

F. Mängel im System der Arzneimittelsicherheit und einige Vorschläge einer Reform

Im folgenden werden die aus der Sicht des Gutachters wichtigsten Mängel im System der Arzneimittelsicherheit und ihres Rechts knapp dargelegt und einige Vorstellungen möglicher Verbesserungen entwickelt, die vorwiegend das Arzneimittelrecht betreffen. Der Gutachter bezieht sich teilweise auf frühere Veröffentlichungen, insbesondere auf eine Arbeit mit dem Titel „Arzneimittelsicherheit und Länderüberwachung"[1]).

Die Gewährleistung der Sicherheit von Arzneimitteln ist eine Aufgabe zugunsten von Patienten und der öffentlichen Gesundheit. Diese Aufgabe bindet das Handeln sämtlicher Akteure im Arzneimittelbereich. Alle sind individuell, gemeinsam und kooperativ verpflichtet, ihr Handeln auf den privaten und öffentlichen Nutzen zu orientieren. Arzneimittelsicherheit ist eine „Gemeinschaftsaufgabe", deren Erfüllung auch durch eine adäquate sicherheitsrechtliche, haftungsrechtliche und organisationsrechtliche Rahmensetzung bedingt ist. Defizite des Rechtssystems können deshalb mitverantwortlich sein für eine mangelhafte Zielerfüllung. Von entscheidender Bedeutung sind daher auf das Sicherheitsziel ausgerichtete rechtliche Verfahren und materielle Normen der Risikoprävention und Risikoabwehr.

Der Gutachter meint nicht, daß ein Spezialgesetz für Blut und Blutprodukte erforderlich ist, sondern daß den Besonderheiten des Stoffs und seiner Zubereitungen im Rahmen des AMG Rechnung getragen werden kann und sollte[2]). Die aufgetretenen Probleme sind m. E. meist allgemeine Probleme der Arzneimittelsicherheit, die auch allgemein gelöst werden sollten. Zudem ist das Argument einer gewissen Rechtsunsicherheit infolge von sich dann stellenden Abstimmungsnotwendigkeiten nicht von der Hand zu weisen.

Einige wichtig erscheinende Mängel der Organisations- und materiellen Rechtsregeln werden im folgenden behandelt.

I. Organisation des Systems

1. Kompetenzen und Kooperationen

Gegenwärtig ist die Nachmarktkontrolle in Deutschland als staatliche Aufgabe in eine Rechts- und eine Verhaltenskontrolle (Marktüberwachung) zwischen dem BGA (Bund) und den Ländern (dort, wenn es sich nicht um Stadtstaaten handelt, dezentralisiert bei den Regierungspräsidenten oder Bezirksregie-

[1]) Glaeske/Greiser/Hart, 1993.

[2]) Siehe dazu Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses nach Artikel 44 des Grundgesetzes, BT-Drs. 12/6700, S. 33.

rungen) aufgeteilt. Die Abstimmung der Befugnisse der verschiedenen Behörden erfolgt durch Kooperation zwischen Bund und Ländern und zwischen den Ländern. Das führt u. a. dazu, daß die Bundesoberbehörde zwar eine Zulassung im Falle der Bedenklichkeit eines Arzneimittels kassieren kann und damit das zukünftige Inverkehrbringen des Arzneimittels rechtlich verhindern kann. Ein Rückruf oder die Sicherstellung noch auf dem Markt befindlicher und zukünftig auf den Markt kommender Arzneimittel kann durch die Bundesoberbehörde nicht angeordnet werden. Ob also das rechtliche Verbot auch praktisch vollzogen wird, hängt allein von den zuständigen Länderbehörden ab. Ob die Länderbehörden handeln, liegt nicht im unmittelbaren, sondern nur im mittelbaren (Kooperation) Einflußbereich des BGA.

Im Hinblick auf das Gebot schneller Risikoabwehr scheint es vernünftig, der Bundesoberbehörde jedenfalls die Befugnis zum Rückruf[3]) (reaktiv) und zur Anordnung eines administrativen Verkehrsverbots (präventiv) jenseits der Länderzuständigkeit als Vollzug der eigenen zulassungsbeschränkenden Maßnahmen zu gewähren. Gerade wenn Gefahr im Verzuge ist, muß ein Handeln aus einer Hand möglich sein. Eine solche Befugnis der Bundesoberbehörde sollte in § 30 IV AMG geregelt werden. Die Vollzugsüberwachung sollte im Rahmen der Marktüberwachung bei den Ländern bleiben.

2. Verbesserung der Arzneimittelrisikoinformation

Die Beteiligung der Ärzteschaft (niedergelassene wie Krankenhausärzte) am Spontanberichtssystem über Arzneimittelrisiken ist bisher nur mittelbar über eine berufsrechtliche Verpflichtung (§ 24 VII MBOÄ) gegeben. Diese Berichtspflicht besteht gegenüber der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Diese wiederum ist mit der Bundesoberbehörde vertraglich verbunden.

Es erscheint wünschenswert, die Ärzteschaft unmittelbar in das Arzneimittelsicherheitsrecht durch die Statuierung einer arzneimittelgesetzlichen Einzelfallmeldepflicht gegenüber der Bundesoberbehörde einzubeziehen. Eine Regelung könnte § 29 I S. 2 AMG nachgebildet werden (siehe unten II 2). Wichtig ist die Mitteilung von allen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei bekannten und neuen Arzneimitteln.

Die Gegenleistung der Bundesoberbehörde könnte in einer arzneimittelbezogenen Risiko- und Therapieberatung bestehen. Dies wäre sinnvoll, weil damit der wünschenswerte Kontakt zwischen Risikoabwehr und therapeutisch-ärztlicher Gefahrenabwehr hergestellt würde.

[3]) Siehe dazu Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses, BT-Drs. 12/6700, S. 34.

3. Verbesserung der Arzneimittelrisikoerforschung

Es hat sich nach Ansicht des Gutachters gezeigt, daß das in der Bundesrepublik existierende spontane Berichtssystem für Arzneimittelrisiken ein wichtiges, aber ergänzungsbedürftiges System der Erkenntnis von Arzneimittelrisiken ist. Es sollte dringend um ein strukturiertes, versorgungskrankenhausbezogenes Monitoringsystem für unerwünschte schädliche Arzneimittelwirkungen auf Länderebene ergänzt werden. Auch wenn der Bundestag insofern über keine Gesetzgebungskompetenz verfügt, sollte er doch anregend tätig werden.

4. Stufenplan und Beteiligungsrechte

Es fällt auf, daß die Nachfrageseite des Arzneimittelmarktes (Ärzte, Kassen, Patienten) bei den verschiedenen arzneimittelgesetzlichen Entscheidungsverfahren (Zulassung, Nachmarktkontrolle) kaum repräsentiert ist. Beschwerden oder Klagen gegenüber der Bundesoberbehörde kommen deswegen in erster Linie von der Anbieterseite. Da Patienten, Ärzten oder Kassen in der Regel gegen Zulassungsentscheidungen oder auf das Ergreifen von Risikoabwehrmaßnahmen keine Klagebefugnisse zustehen, gerät die Bundesoberbehörde unter strukturell einseitigen Überprüfungs- und Klagedruck. Dies mag dazu beitragen, daß sich eine gewisse Handlungsvorsicht entwickelt, die auch auf der bisher einseitigen Haftungsdrohung beruht[4]).

Dieses Ungleichgewicht sollte ausgeglichen werden. Zu denken wäre an eine Beteiligung kompetenter Vertreter der Patientenschaft im Stufenplanverfahren. Es kommt m. E. nicht so sehr darauf an, Laien in dieses Verfahren einzubeziehen, als ihre wissenschaftlich und praktisch kompetenten Repräsentanten.

Das bezeichnete Ungleichgewicht wird dadurch verschärft, daß die anzuhörenden pharmazeutischen Unternehmer im Stufenplanverfahren ihrerseits Sachverständige hinzuziehen können. Diese Möglichkeit müßte der Patientenschaft mindestens ebenso gewährt werden.

M. E. wäre es allerdings ratsamer, die wissenschaftlichen und praktischen Vertreter der Arzneimittelkritik institutionell in das Stufenplanverfahren einzubeziehen. Die Auseinandersetzung zwischen unterschiedlichen Disziplinen, Schulen und Meinungen sollte institutionalisiert werden, um auf diese Weise zu einer informierten, die Dissense und die Konsensmöglichkeiten auslotenden administrativen Risikoentscheidung zu kommen. Es sei darauf hingewiesen, daß im Zusammenhang der aufsichtsrechtlichen Überlegungen (Kapitel E) das Fehlen von Beschwerden als Auslöser für eine Aufsichtstätigkeit erkennbar wurde. Dies könnte durch solche Beteiligungen an dem Nachmarktkontrollverfahren jedenfalls teilweise ausgeglichen werden.

[4]) Siehe dazu Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 184 ff.

II. Sicherheitsrecht

1. Auflagenbefugnis der Bundesoberbehörde

Es ist eine Klarstellung in § 28 I AMG über eine allgemeine, auch nachträgliche Auflagenbefugnis des Amtes erforderlich. Die in Abs. II genannten Zwecke könnten als „insbesondere"-Regelung beibehalten werden.

Sicherheitsrechtlich ist aber zu beachten, daß die Auflage prinzipiell nur dann in Betracht kommt, wenn die Nutzen/Risiko-Bilanz für das Arzneimittel positiv bleibt, weil die sofortige Umsetzung der Auflage nicht gewährleistet ist, da die bestehende Zulassung von der Auflage unberührt bleibt. Gerade bei den in Rede stehenden Auflagen hinsichtlich der Bedenklichkeit von Arzneimitteln (z. B. Anordnung von Inaktivierungsverfahren) — insofern unterscheiden sich diese Auflagen von den bisher gesetzlich geregelten Auflagen des § 28 AMG; diese betreffen nicht die Nutzen/Risiko-Bilanz — stellt sich dieses Sicherheitsproblem. Das BGA kann zwar die sofortige Vollziehung der Auflage anordnen[5]), was zur Folge hat, daß dem Widerspruch keine aufschiebende Wirkung mehr zukommt. Die Anordnung schließt aber nicht aus, daß der Zulassungsinhaber auf der Basis der alten Zulassung faktisch weiter Arzneimittel in den Verkehr bringt. Dies könnte nach bisheriger Rechtslage nicht das BGA verhindern, sondern nur eine Länderbehörde aufgrund § 69 I AMG faktisch durchsetzen (Verkehrsverbot, Rückruf). Insofern muß m. E. bei negativer Bilanz ein Ruhen der Zulassung angeordnet werden, damit zukünftig nur noch das Arzneimittel mit der positiven Bilanz auf den Markt kommen kann, oder der pharmazeutische Unternehmer müßte sich öffentlichrechtlich verpflichten (öffentlichrechtlicher Vertrag), das alte Arzneimittel nicht mehr in den Verkehr zu bringen. Das zeigt wiederum, wie wichtig eine Rückrufbefugnis bzw. die Befugnis zur Anordnung eines Verkehrsverbots für die Bundesoberbehörde in solchen Fällen ist.

Es sei darauf hingewiesen, daß das Stufenplanverfahren bei Gefahr im Verzuge nicht durchgeführt werden muß (§ 28 II Nr. 1 VwVfG; vgl. Ziff. 6.3 Stufenplan).

2. Risikomeldepflichten des pharmazeutischen Unternehmers

Die Einzelfall-Risikomeldepflicht des pharmazeutischen Unternehmers in § 29 I AMG sollte auf jeden Fall schwerwiegender, auch bekannter Nebenwirkungen bekannter und neuer Arzneimittel erstreckt werden[6]), auch wenn diese Nebenwirkung in der Gebrauchsinformation bereits angegeben ist. Die gegenwärtige Begrenzung der Meldepflicht in § 29 I S. 4 und 5 AMG sollte insofern geändert werden. Die Meldepflicht sollte sich auch auf ausländische Fälle beziehen. Gerade die schwerwiegenden schädlichen Wirkungen beeinflussen die Nutzen/Risiko-Bilanz und müssen deshalb insgesamt der Bundesoberbehörde für ihre Risiko-Bewertung zur Verfügung stehen.

Eine Definition des Begriffs „schwerwiegende Nebenwirkung" ist in Art. 29b der neuen Pharmakovigilanz-Richtlinie der EU[7]) enthalten:

> „"Schwerwiegende Nebenwirkung" bedeutet eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, zu Arbeitsunfähigkeit oder einer Behinderung führt oder eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht."

Nach Art. 29d Abs. 1 dieser Richtlinie muß die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person

> „alle vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufs zur Kenntnis gebracht werden, erfassen und der zuständigen Behörde unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, mitteilen."

Des weiteren ist nach Art. 29d Abs. 2 dieser Richtlinie folgenden Anforderungen zu genügen:

> „(2) Darüber hinaus muß die für das Inverkehrbringen verantwortliche Person ausführliche Unterlagen über alle anderen vermuteten Nebenwirkungen führen, die ihr von einem Angehörigen eines Gesundheitsberufes zur Kenntnis gebracht werden.
>
> Ungeachtet anderer Anforderungen als Bedingung für die Gewährung der Genehmigung müssen diese Unterlagen der zuständigen Behörde unmittelbar nach Aufforderung oder mindestens alle sechs Monate während der ersten beiden Jahre nach der Genehmigung und einmal jährlich in den folgenden drei Jahren nach der Genehmigung vorgelegt werden. Danach sind die Unterlagen in Abständen von fünf Jahren zusammen mit dem Antrag auf Verlängerung der Genehmigung bzw. unmittelbar nach Aufforderung vorzulegen. Die-

[5]) Siehe dazu Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses, BT-Drs. 12/6700, S. 28.

[6]) Siehe dazu Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses, BT-Drs. 12/6700, S. 35.

[7]) Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten, zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG vom 14. Juni 1993, ABl. L 214 vom 24. 8. 1993, S. 25.

sen Unterlagen ist eine wissenschaftliche Beurteilung beizufügen."

Da diese Regelungen m. E. vorbildlich sind und sowieso national umgesetzt werden müssen, sollte man die vorgeschlagenen Änderungen des AMG schon unter Berücksichtigung dieser Richtlinie vornehmen.

Folgt man diesem letzten Vorschlag jetzt nicht, sollten die sonstigen Berichtspflichten bestehen bleiben (§ 49 VI AMG).

3. Chargenprüfung

Vorbehaltlich medizinisch gebotener Differenzierungen hält der Gutachter die Einführung einer staatlichen Chargenprüfung für Blutprodukte für erforderlich. Die unterschiedliche Behandlung von Blutprodukten und Sera, Impfstoffen und Testallergenen durch das Arzneimittelgesetz ist vor dem Hintergrund der Erfahrungen mit HIV-kontaminierten Blutprodukten nicht zu legitimieren und deshalb sicherheitsrechtlich überholt.

Von nicht nur haftungsrechtlicher Bedeutung ist die Chargendokumentation. Die früher meist unzureichende Chargendokumentation durch die behandelnden Ärzte ist sowohl medizinisch und haftungsrechtlich Grund für an sich überflüssige, zum Teil teure Aktivitäten und für das Scheitern von Ansprüchen geworden. Die Chargendokumentationspflicht sollte daher bei Blutprodukten und den Produkten des § 32 AMG m. E. arzneimittelgesetzlich festgeschrieben werden. Gerade wegen der entstandenen Interpretationsprobleme, reicht m. E. eine berufsrechtliche Festlegung dieser Verpflichtung nicht aus[8]).

4. Anzeigepflicht bei klinischen Prüfungen

Das jetzt angesprochene Problem betrifft zwar nicht unmittelbar die Arbeit des Untersuchungsausschusses, ist aber m. E. eine gravierende Schutzlücke des Arzneimittelsicherheitsrechts[9]). Es besteht bisher nach dem AMG keine Anzeigepflicht für unerwünschte schädliche Arzneimittelwirkungen, die im Zusammenhang mit Arzneimittelprüfungen auftreten. Anzeigepflichten des pharmazeutischen Unternehmers bestehen erst ab Antragstellung auf Zulassung.

Da das Gefahrenpotential bei der klinischen (Erst) Prüfung von Arzneimitteln größer ist als nach der Zulassung, die Gesetzeslücke unter Risikoaspekten also gravierend ist, sollte eine entsprechende gesetzliche Anzeigepflicht für den Leiter der klinischen Prüfung in § 40 I 7 b AMG eingefügt werden. Eine entsprechende Verpflichtung gegenüber einer Ethikkommission sieht übrigens die GCP-Empfehlung der Kommission der EU vor.

5. Herstellungserlaubnis

Eine Herstellungserlaubnis ist nach den Ausführungen dieses Gutachtens auch für die Gewinnung von Blut und Plasma nach der gegenwärtigen Rechtslage erforderlich[10]). Eine Klarstellung dieser Rechtslage im Gesetz ist dennoch sinnvoll, weil eine gewisse Rechtsunsicherheit im Bereich der Eigenblutspende verbleibt (siehe C I, 1, a).

6. Berichtspflicht für Ärzte

Auf diesen Punkt wurde bereits unter I 2 hingewiesen. Die Regelung sollte im AMG parallel zu § 29 I AMG vorgenommen werden.

III. Haftungsrecht

Der Gutachter hat für die Sitzung des Gesundheitsausschusses des Deutschen Bundestages am 2. März 1994 eine Stellungnahme zu Defiziten und zur Reform des Arzneimittelhaftungsrechts vorgelegt, die im folgenden wiedergegeben wird. Diese Überlegungen sind auch im Zusammenhang mit diesem Gutachten entwickelt worden. Die Stellungnahme lautete:

„I. Thesen

1. Das AMG-Haftungsrecht sollte weiter an das AMG-Gefahrenabwehrrecht angenähert werden.
2. Dies ist durch die deutlich gewordenen Defizite im Bereich der Bestimmung der Haftungsadressaten und des Kausalitätsnachweises begründet.
3. Defizite bestehen bei sog. alternativer Kausalität, also bei Einnahme mehrerer Arzneimittel unterschiedlicher Hersteller und bei den Langzeitwirkungen von Arzneimitteln. In beiden Fällen ist der Geschädigte regelmäßig in Beweisnot.

[8]) Siehe dazu Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses, BT-Drs. 12/6700, S. 28 f.

[9]) Siehe dazu Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit, S. 137 f.

[10]) Vgl. Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses, BT-Drs. 12/6700, S. 33.

4. Defizite bestehen beim Kausalitätsnachweis insofern, als ein Nachweis des Zusammenhangs zwischen Arzneimitteleinnahme und Rechtsgutsverletzung bzw. Schadenseintritt „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit" geführt werden muß. In der Medizinwissenschaft wird dagegen auf Wahrscheinlichkeit und einen eher epidemiologisch begründeten Zusammenhang abgestellt.

5. Defizite bestehen im Bereich des Ersatzes immaterieller Schäden. Die Gefährdungshaftung deckt bisher solche Schäden nicht.

6. Defizite bestehen bezüglich des Kreises der Anspruchsberechtigten. Die AMG-Gefährdungshaftung berechtigt nach h. M. nur den unmittelbar Geschädigten, nicht den mittelbar Geschädigten, dem die Erkrankung durch den Erstgeschädigten übertragen wird. Das ist bei der deliktischen Haftung nach BGB anders.

7. Der Ausgleich solcher Defizite durch den Gesetzgeber wird nicht durch die Produkthaftungs-Richtlinie der EG behindert. Diese Richtlinie ist eine Minimal-Richtlinie, legt also nur das gemeinsame Regelungsminimum in der EU fest, hinter das die Mitgliedstaaten nicht zurückfallen dürfen. Es gibt darüber hinaus keine Sperrwirkung (Hart/Reich, Integration und Recht des Arzneimittelmarktes in der EG, 1990, S. 127 = Rn. 70 mit weiteren Nachweisen). Außerdem ist die ProdHaftRiLi (85/574/EWG) im deutschen ProdHaftG fehlerhaft umgesetzt worden, weil § 15 I ProdHaftG nicht durch Art. 13 RiLi gedeckt ist. Die RiLi wollte nur die Erhaltung der deutschen Arzneimittelgefährdungshaftung sichern, nicht aber die Anwendung der RiLi auf Arzneimittelschäden ausschließen.

II. Vorschläge

1. Die Fälle alternativer Kausalität und die der Langzeitwirkungen (nicht bestimmbarer Haftungsschuldner) sollten durch die Einrichtung eines Haftungsfonds gelöst werden, der nach der AMG-Gefährdungshaftung dem Geschädigten schuldet. Der Fonds speist sich aus den Beiträgen der Arzneimittelhersteller. Der Fonds ist der unmittelbare Haftungsschuldner, auf den die erfüllten Schadensersatzansprüche übergehen sollten (gesetzlicher Forderungsübergang). Der Fonds kann anteilmäßig Rückgriff bei den mehreren Verursachern nehmen.

2. Die Kausalitätsproblematik sollte in der Gefährdungshaftung durch eine Senkung des Beweismaßes und eine widerlegliche Vermutung gelöst werden. Dazu bietet sich an, die Kausalität in eine generelle und eine individuelle zu unterteilen und beide in einen bestimmten Zusammenhang zu stellen.

3. Die generelle Kausalität ist durch den Geschädigten „mit überwiegender Wahrscheinlichkeit" (= mehr als 50 %) zu beweisen. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, daß es in der Regel um sachverständig beratene Urteile geht, die kaum beweislastfähig im üblichen Sinne sind. Es handelt sich um sog. Normtatsachen, die im Streitfalle vom Gericht zu erheben und mit überwiegender Wahrscheinlichkeit festzustellen sind.

4. Die konkrete oder individuelle Kausalität wird zugunsten des Geschädigten vermutet, wenn die generelle Kausalität mit überwiegender Wahrscheinlichkeit bewiesen ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich zu entlasten, also den Nachweis zu führen, daß der konkrete Schaden nicht durch das Arzneimittel verursacht wurde.

5. Der Kreis der durch die Gefährdungshaftung Geschützten sollte auf die mittelbar Geschädigten, die an eigenen Rechtsgütern verletzt sind, ausgedehnt werden. Es ist kein „Gesetz" der Gefährdungshaftung, daß mittelbar Geschädigte nicht in den Kreis der Berechtigten einbezogen werden dürften. Das ist auch kein Problem einer „uferlosen Haftungsausweitung". Der Kreis der Geschädigten ist begrenzt und erkennbar.

6. Ebensowenig ist es ein „Gesetz" der Gefährdungshaftung, daß immaterielle Schäden nicht in Geld zu ersetzen seien. Das ist vielmehr ein deutsches Märchen. Die AMG-Gefährdungshaftung sollte deshalb in Zukunft auch ein Schmerzensgeld umfassen, notfalls höhenbegrenzt."

Konzeptionell würde mit diesen Vorschlägen eine Brücke zwischen dem Sicherheitsrecht und dem Haftungsrecht geschlagen. Erst die Abstimmung beider bildet einen adäquaten rechtlichen Rahmen, innerhalb dessen das System der Arzneimittelsicherheit funktionsfähig gestaltet werden kann.

G. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Gutachten beruht auf bestimmten Sachverhaltsannahmen, die in seinem Kapitel C II, 1, b, aa im einzelnen dargelegt sind. Das Gutachten konzentriert sich gegenständlich auf Faktor VIII-Präparate.

1. Teil A: Von der gesundheitspolizeilichen Gefahrenabwehr zur Risikovorsorge: Sicherheit als Ziel des Arzneimittelgesetzes

Sicherheit ist wegen der Begrenztheit unseres Wissens nicht erreichbar. Risikoverminderung und Risikovorsorge sind dagegen leistbar. Beide setzen die permanente Aufmerksamkeit und Wachsamkeit gegenüber Arzneimittelrisiken voraus und die Fähigkeit und Bereitschaft sämtlicher Akteure im Arzneimittelmarkt, schnell und zuverlässig auf Verdachtsfälle zu reagieren. Daher ist es das Ziel des Arzneimittelgesetzes, drohende Gefahren abzuwehren, Risiken zu vermindern und Risikovorsorge zu treffen.

Die entscheidende Frage an die Akteure des Arzneimittelsektors lautet: „Wie sicher ist sicher genug?" Und eine wichtige Antwort in der Konsequenz des arzneimittelgesetzlichen Sicherheitskonzepts lautet: „Im Zweifel für die Sicherheit!"

Die effektive Gewährleistung von Arzneimittelsicherheit durch Risikobegrenzung und Risikovorsorge ist eine Funktion permanenter Aufmerksamkeit und Handlungsbereitschaft der Verwaltung und des Gesetzgebers und selbstverständlich der weiteren gesellschaftlichen Akteure im Arzneimittelsektor.

2. Teil B: Gemeinsame Voraussetzungen für das Sicherheits- und Haftungsrecht nach dem AMG

1. Arzneimittelbegriff

Blut ist ein Stoff im Sinne von § 3 Nr. 3 AMG, deshalb ein Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 3 AMG, weil und wenn es einen vom menschlichen Körper erzeugten Wirkstoff zu ersetzen bestimmt ist. Die Zwecksetzung macht aus dem Stoff ein Arzneimittel. Desgleichen sind alle Zubereitungen aus Blut Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 3 AMG. Zubereitungen sind Erzeugnisse aus Stoffen, die in den Erzeugnissen noch ganz oder teilweise enthalten sind.

Im einzelnen sind folgende Blutprodukte zu unterscheiden, die Arzneimittel unter den genannten Voraussetzungen (objektivierte Zwecke) sind:

Blut in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand ist ein Stoff im Sinne des § 3 Nr. 3 AMG, weil es menschlicher Körperbestandteil ist.

Blutzubereitungen im Sinne von § 4 II AMG sind Arzneimittel (objektivierter Zweck), die Blutkonserven, Plasmakonserven, Serumkonserven, Blutbestandteile oder Zubereitungen aus Blutbestandteilen sind oder enthalten.

Blutkonserve ist das Vollblut unter Zusatz von Stabilisatoren in Blutkonservenbehältnissen. Blutkonserven werden vornehmlich durch Krankenhäuser, Blutbanken und Blutspendezentralen hergestellt.

Blutplasma ist der von Zellbestandteilen befreite flüssige Bestandteil des menschlichen Blutes. Es besteht aus verschiedenen Eiweißkörpern, Proteinen.

Plasmakonserve ist der flüssige Teil des menschlichen Blutes in haltbar gemachter flüssiger oder getrockneter Form.

Blutserum ist Blutplasma abzüglich Fibrinogen (Fibrin).

Serumkonserve ist haltbar gemachtes menschliches Blutserum.

Blutbestandteile sind aus Frischblut oder Blutkonserven gewonnene Bestandteile des Blutes (z. B. Erythrozyten, Thrombozyten, Albumine, Fibrinogen, Globulin).

Arzneimittel unterliegen dem Regime von Zulassungs- und Nachmarktkontrollrecht und der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung nur, wenn es sich um Fertigarzneimittel handelt, die der Pflicht zur Zulassung unterworfen sind.

Fertigarzneimittel im Bereich der Blutarzneimittel sind demzufolge beispielsweise alle zur Abgabe an den Verbraucher abgepackten Einheiten von

- — fresh frozen Plasma
- — Plasmakonserven
- — Fraktionierungsprodukten
- — Faktorpräparaten (F VIII, F IX, PPSB)
- — Immunglobulinen
- — Prothrombin
- — Konzentraten von Erythrozyten, Prothrombozyten
- — Humanalbumin.

Für diese Fertigarzneimittel besteht eine Zulassungspflicht seit dem Inkrafttreten des AMG am 1. 1. 1978. Sie unterliegen der Nachmarktkontrolle und der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung.

2. Gesetzgeberische und behördliche Zuständigkeiten

Das BGA ist zuständig für alle Maßnahmen der Nachmarktkontrolle, die den rechtlichen Status der Zulassung betreffen.

Das BGA ist zuständig für die Koordination von Maßnahmen des BGA und der Länder.

Die Länder sind zuständig für alle Marktüberwachungsmaßnahmen (§ 69 I AMG) und zwar im Vor- wie im Nachmarkt, die das tatsächliche Verhalten der Adressaten der Marktüberwachung im Sinne von § 64 I AMG betreffen, also insbesondere die Untersagung des Inverkehrbringens von Arzneimitteln, ihren Rückruf, ihre Sicherstellung und Rücknahmeanordnungen. Die Länder sind auch zuständig für die Erteilung und Rücknahme von Herstellungserlaubnissen (§§ 13 ff. AMG).

Im Hinblick auf den in Rede stehenden Sachverhalt wäre also das BGA zuständig gewesen für Maßnahmen nach §§ 28 ff. AMG (Auflagen, Rücknahme, Widerruf, Anordnung des Ruhens der Zulassung von Blutprodukten), die Länder insbesondere für Rückrufe von gefährlichen Blutprodukten. Herstellungserlaubnisse nach §§ 13 ff. AMG erteilen oder nehmen allein die Länderbehörden zurück.

3. Der Begriff des pharmazeutischen Unternehmers

Unter bestimmten Voraussetzungen sind Krankenhäuser (Krankenhausträger), das Deutsche Rote Kreuz und Blutspendedienste pharmazeutische Unternehmer im Sinne des AMG.

3. Teil C: Sicherheitsrecht

I. Erlaubnis- und sonstige Pflichten der Unternehmen

1. Erlaubnisse

Da es sich bei den Blutzubereitungen — auch Industrieplasma — um Arzneimittel im Sinne von § 2 I Nr. 1 oder/und Nr. 3 AMG handelt, sind insofern alle Hersteller erlaubnispflichtig, wenn die übrigen Voraussetzungen erfüllt sind. Das Gewinnen von Blut oder Blutbestandteilen ist ein Herstellen im Sinne von § 4 XIV AMG und deshalb erlaubnispflichtig nach § 13 I AMG. Die Trennung von Blut mit Hilfe von Blutzentrifugen und die Plasmafraktionierung sind Herstellungsvorgänge. Lediglich die Eigenblutspende, die demselben Patienten zugeführt werden soll, ist kein Herstellen im Sinne des Gesetzes. Sobald aber das gewonnene Blut einer anderen Person zugeführt oder anderweitig für Dritte eingesetzt wird und damit als Arzneimittel dient, wird es „abgegeben" und die Tätigkeit ist erlaubnispflichtig. Deshalb ist auch die Herstellung von Blutkonserven, die ausschließlich in Krankenhäusern, Blutbanken und Blutspendezentralen erfolgt, erlaubnispflichtig. Dem Herstellungserlaubnisrecht des AMG unterlagen und unterliegen die Krankenhausträger, das DRK mit seinen Sammeldiensten, Blutbanken, Blutspendezentralen, Plasmapheresezentren.

Alle Hersteller von Blutprodukten in der „Blutkette" (Arzneimittel = Vorprodukte, Bulkware; Fertigarzneimittel) unterliegen der Erlaubnispflicht. Wer also Blutprodukte zum Zwecke der Abgabe an andere herstellen will und herstellt, bedurfte und bedarf gemäß §§ 13 ff. AMG einer Herstellungserlaubnis. Das gilt auch für Krankenhäuser, das DRK, Plasmapheresezentren, Blutspendezentralen usw.

Die erteilte Herstellungserlaubnis kann auch bei einer gröblichen und beharrlichen Nichtbeachtung von Meldepflichten (§ 29 I AMG) oder Verletzung von Qualitätskontrollpflichten entzogen werden, bei Gefahr im Verzuge muß mindestens ihr Ruhen durch die zuständige Landesbehörde angeordnet werden. Der Verhältnismäßigkeitsgrundsatz kann aber auch zum Vorrang produktbezogener Maßnahmen der Marktüberwachung führen (z. B. Chargenrückruf).

2. Organisationspflichten

Die Vertriebsleiter waren spätestens im Herbst 1983 für Rückrufaktionen solcher Blutarzneimittel verantwortlich, die den Bedingungen nicht entsprachen, die im Anordnungswege durch das BGA zum damaligen Zeitpunkt den Unternehmen auferlegt werden mußten. Im einzelnen wird auf Teil C II dieses Gutachtens verwiesen.

3. Verhaltenspflichten

Bei der HIV-Infektionsgefahr handelte es sich gemäß § 29 I AMG (i. d. F. v. 24. 2. 1983) um im Verhältnis zur Zulassung völlig unbekannte Arzneimittelrisiken (Nebenwirkungen), deren Häufigkeit des Auftretens sich auch im Verlauf der zeitlichen Entwicklung seit Ende 1983 erheblich veränderte. Weil solche Nebenwirkungen in den Zulassungsunterlagen gemäß § 22 I AMG nicht enthalten waren, bestand sowohl eine individuelle, einzelfallbezogene wie auch eine generelle, verdachtsbezogene Anzeigepflicht für die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer von Faktor VIII-Präparaten.

Die gesetzlichen (Verkehrs)Verbote verpflichten jeden Hersteller bzw. pharmazeutischen Unternehmer. Arzneimittel, die erhebliche Qualitätsmängel aufweisen, dürfen nicht hergestellt und nicht in den Verkehr gebracht werden, Arzneimittel, die bedenklich sind, dürfen nicht in den Verkehr gebracht werden, wenn sie in den Verkehr gebracht wurden, sind sie durch den Hersteller bzw. pharmazeutischen Unternehmer zurückzurufen.

II. Pflichten der zuständigen Behörden zur Risikoabwehr nach der Zulassung

1. Maßnahmen des BGA zur Risikoabwehr

Die Risikoabwehrproblematik betrifft zwei zu unterscheidende Sachverhaltskonstellationen: Die Hepatitis B-Unsicherheit sämtlicher Faktor VIII-Präparate mit Ausnahme eines einzigen im Jahre 1981 und ihre HIV-Unsicherheit im Herbst 1983 wiederum mit dieser Ausnahme. Beide Sachverhalte waren zu beurteilen.

Insgesamt kommt das Gutachten zu der Feststellung, daß — unter der Voraussetzung der Richtigkeit der tatsächlichen und medizinischen Annahmen — folgende Maßnahmen 1981 bzw. im Herbst 1983 durch das BGA zu ergreifen waren:

- Hinsichtlich HBV/HCV: Ruhen der Zulassungen, mindestens nachträgliche Auflage der Inaktivierung;
- hinsichtlich minderschwerer Hämophilie: Ruhen der Zulassungen, mindestens nachträgliche Auflagen der Inaktivierung, des Verbots der Mischung von Plasmen verschiedener Herkunft, der Begrenzung der Poolgröße und der Einführung des Hepatitis B/Core-Tests;
- hinsichtlich der schweren Hämophilie: Ruhen der Zulassungen, mindestens nachträgliche Auflagen im zuvor angegebenen Umfang;
- hinsichtlich anderer Indikationen: Ruhen der Zulassungen oder Indikationsbeschränkungen.
- Es mußte der Sofortvollzug der Maßnahmen angeordnet werden.

Diese Maßnahmen waren erforderlich, weil die nicht inaktivierten Präparate bedenklich im Sinne von § 5 II bzw. § 25 II Nr. 5 AMG waren bzw. geworden waren.

Weder die Versorgungssicherheit noch die rechtlich gewährleistete ärztliche Therapiefreiheit lassen eine andere Nutzen/Risiko-Bewertung zu. Sicherheitsregulierende Maßnahmen können erfahrungsgemäß auch das wettbewerbliche Verhalten der Unternehmen stimulieren.

Das Sicherheitsrecht und die auf ihm basierenden Maßnahmen der zuständigen Behörden begrenzen grundsätzlich die Berufsausübungsfreiheit der Ärzte. Der Arzt ist zu einer therapeutischen Gefahrenvorsorge verpflichtet und hat sich in Konformität zu den sicherheitsrechtlichen Wertungen zu verhalten.

2. Maßnahmen der Länder zur Risikoabwehr

Es besteht die hohe Wahrscheinlichkeit, daß die zuständigen Länderbehörden Ende 1983 zum Ergreifen risikoabwehrender Maßnahmen verpflichtet waren (insbesondere Rückrufe, Sicherstellungen). Das Gutachten behandelt diese Fragen nur kursorisch.

III. Pflichten der Ärzte und Ärzteorganisationen

Sicherheitsrechtliche Verpflichtungen der Ärzte und ihrer Organisationen bestehen nach dem AMG nicht. Berufsrechtlich sind sie zur Beteiligung an der Risikoabwehr in der Form von Mitteilungsverpflichtungen an die Berufsorganisation verpflichtet.

4. Teil D: Haftungsrecht

I. Haftungsrechtliche Pflichten der Unternehmen

1. Arzneimittelgesetzliche Gefährdungshaftung

Jeder Einsatz eines Hepatitis-unsicheren Blutprodukts war spätestens ab dem Herbst 1983 (in bezug auf das AIDS-Risiko) unvertretbar. Die Produkte waren fehlerhaft und konnten eine Haftung auslösen. Das gilt auch für Herstellervorräte und Produkte, die zu diesem Zeitpunkt auf dem Markt waren: Sie durften nicht mehr in den Verkehr gebracht oder mußten zurückgerufen werden. Es gibt keine „Aufbrauchfrist" für bedenkliche Arzneimittel.

Dasselbe gilt vergleichbar hinsichtlich des Hepatitis B/C-Risikos 1981.

Spätestens ab Herbst 1983 mußte über die HIV-Infektionsgefahr in der Gebrauchsinformation (Packungsbeilage) informiert werden.

2. Deliktische Produzentenhaftung

Die Hersteller waren bei den ersten Anzeichen für die Übertragung infektiöser Hepatitis aufgrund ihrer Beobachtungspflicht zur risikoabwendenden Reaktion verpflichtet:

- Diese Reaktion mußte am Anfang der Entwicklung in einer Information über die Nebenwirkungen bzw. in einer Warnung an die Abnehmer bestehen (vor 1981). Es reichte aus, daß ein begründeter Verdacht des Zusammenhangs von Blutprodukt und Erkrankung bestand.
- Nachdem ein Inaktivierungsverfahren wissenschaftlich entwickelt und praktisch verfügbar (spätestens ab Zulassung des Behring-Präparates 1981) war, mußten risikobegrenzende Maßnahmen ergriffen werden. Diese bestanden in Verpflichtungen zum Rückruf von hepatitisunsicheren Produkten und darin, zukünftig nur noch hepatitissichere Produkte auf den Markt zu bringen. Es bestand keine Aufbrauchfrist wegen eines etwaigen Versorgungsnotstands.

Spätestens ab Herbst 1983 (möglicherweise aber auch schon vorher) waren die Hersteller verpflichtet, im Hinblick auf das AIDS-Risiko hepatitisunsichere Präparate vom Markt zu nehmen und keine mehr in den Verkehr zu bringen.

II. Haftungsrechtliche Pflichten der behandelnden Ärzte

1. Standardgemäße Behandlung

Der Arzt ist gegenüber dem Patienten zur therapeutischen Gefahrenvorsorge bei Zweifeln an der Arzneimittelsicherheit verpflichtet. Zweifeln muß der Arzt nachgehen. Die Verordnung „veralteter" Arzneimittel ist ein Behandlungsfehler. Es gehört zum Umfang der ärztlichen Fortbildungspflicht, sich die Kenntnisse eines erheblich verbesserten Arzneimittelsicherheitsniveaus im Indikationsbereich zu verschaffen. Der Arzt ist prinzipiell verpflichtet, die weniger riskante Behandlungsalternative zu wählen. Insofern durfte ab 1981 kein hepatitisunsicheres Blutprodukt mehr angewendet werden.

Dasselbe gilt im Herbst 1983 um so mehr bezüglich der AIDS-Infektionsgefahr. Eine Pflichtverletzung des Herstellers und der Überwachungsbehörde entlasten den Arzt nicht von der Pflichtwidrigkeit. Möglicherweise muß insoweit zwischen den Hämophilie-Behandlungszentren und den nicht auf diese Krankheitsbehandlung spezialisierten Ärzten zeitlich differenziert werden.

2. Verletzung der Aufklärungspflicht

Eine Aufklärungspflicht besteht hinsichtlich unvermeidbarer, schicksalhafter Risiken. Da die Risiken ab Herbst 1983 vermeidbar waren, bestand insoweit eine Verpflichtung zur Aufklärung. Der Patient ist durch die Verpflichtung zur ordnungsgemäßen Behandlung gesichert. Nur wenn man der Bewertung hinsichtlich des Behandlungsfehlers nicht folgt, ist eine Aufklärungspflichtverletzung relevant.

3. Verletzung der Dokumentationspflicht

Eine Pflicht zur ärztlichen Gefahrabwendung bestand nach den medizinischen Annahmen des Gutachtens und den auf dieser Basis entwickelten Bewertungen spätestens Ende 1983. Daraus folgt, daß auch ab diesem Zeitpunkt eine Pflicht zur Chargendokumentation bestand. Der Nachvollzug der Behandlung war medizinisch, die Kontrolle der Behandlung durch den Patienten nur möglich, wenn die Charge dokumentiert wurde, denn nur so konnte der Patient durch eine spätere Chargenüberprüfung beim Hersteller Sicherheit darüber gewinnen, nicht mit einem kontaminierten Blutprodukt behandelt worden zu sein.

III. Haftungsrechtliche Pflichten des Staates

1. Amtspflichten des BGA

Nach den Ausführungen in Teil C II dieses Gutachtens waren — unter der Voraussetzung der Richtigkeit der tatsächlichen und medizinischen Annahmen — folgende Maßnahmen 1981 bzw. im Herbst 1983 durch das BGA zu ergreifen:

— Hinsichtlich HBV/HCV: Ruhen der Zulassungen gemäß § 30 I (analog) i.V.m. § 25 II Nr. 5 AMG wegen der Bedenklichkeit hinsichtlich der HBV/HCV-Infektionsgefahren, mindestens nachträgliche Auflage der Inaktivierung;

— hinsichtlich minderschwerer Hämophilie: Ruhen der Zulassungen gemäß § 30 I (analog) i. V. m. § 25 II Nr. 5 AMG wegen der Bedenklichkeit hinsichtlich der HIV-Infektionsgefahr, mindestens nachträgliche Auflagen der Inaktivierung, des Verbots der Mischung von Plasmen verschiedener Herkunft, der Begrenzung der Poolgröße und der Einführung des Hepatitis B/Core-Tests gemäß §§ 28 II, 30 I, 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I VwVfG;

— hinsichtlich der schweren Hämophilie: Ruhen der Zulassungen gemäß § 30 I (analog) i. V. m. § 25 II Nr. 5 AMG wegen der Bedenklichkeit hinsichtlich der HIV-Infektionsgefahr, mindestens nachträgliche Auflagen im zuvor angegebenen Umfang gemäß §§ 28 II, 30 I, 25 II Nr. 5 AMG i. V. m. § 36 I VwVfG;

— hinsichtlich anderer Indikationen: Ruhen der Zulassungen oder Indikationsbeschränkungen.

— Für diese Maßnahmen mußte der Sofortvollzug angeordnet werden.

Die Maßnahmen standen nicht im Entscheidungsermessen der Behörde. Die Behörde mußte handeln. Diese risikoabwehrenden Maßnahmen nicht zu ergreifen, verletzte die bestehenden Amtspflichten der Bundesoberbehörde. Die sicherheitsrechtliche und die haftungsrechtliche Bewertung entsprechen sich.

2. Der drittschützende Charakter der Amtspflichten

Diese Amtspflichten haben generell einen (auch) drittschützenden Charakter zugunsten der durch bedenkliche Faktor VIII-Präparate infizierten Patienten und der durch solche Patienten infizierten Personen.

Geschützt sind ausschließlich die Rechtsgüter Leben, Körper und Gesundheit. Primäre Vermögensschäden liegen nicht im gegenständlichen Schutzbereich der Nachmarktkontrollpflichten.

3. Amtspflichten der Länder

Es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß hinsichtlich pflichtwidrig unterlassener Maßnahmen der Länder ebenso geurteilt werden muß.

IV. Die weiteren Haftungsvoraussetzungen (Unternehmen, Ärzte, Staat)

1. Haftung der Unternehmen

Im Rahmen der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung gehören durch den Patienten infizierte Personen — entgegen der h. M. — zu den Ersatzberechtigten. Diese können nach den §§ 84 ff. AMG oder aufgrund der allgemeinen deliktischen Produzentenhaftung Schadensersatz verlangen. Jedoch ist

der Umfang der Schadensersatzpflicht nach § 823 BGB weiter als nach der arzneimittelgesetzlichen Haftung.

Unter bestimmten Bedingungen können dem grundsätzlich darlegungs- und beweisbelasteten Geschädigten Beweiserleichterungen zur Verfügung stehen.

2. Haftung der Ärzte

Die Verletzung der Dokumentationspflicht hemmt den Lauf der Verjährungsfrist.

Bei der Geltendmachung von Haftungsansprüchen stehen dem Patienten eine Reihe von Beweiserleichterungen zur Seite.

3. Haftung des Staates

Zum Kreis der geschützten Dritten im Rahmen der Haftung des Staates für Amtspflichtverletzungen gehören auch die Zweitgeschädigten. Im personalen Schutzbereich lagen auch die Rechtsgüter dieser durch den infektiösen Patienten Infizierten. Sie gehören wie der verletzte Patient zu den Anspruchsberechtigten nach § 839 BGB i. V. m. Art. 34 GG.

Das Verschulden im Rahmen der Amtshaftung ist objektiviert und beinhaltet keine persönliche Vorwerfbarkeit wie im Strafrecht.

Entgegen der h. M. ist von einer Nichtanwendbarkeit des Verweisungsprivilegs im Rahmen der Staatshaftung nach Art. 34 GG auszugehen. Die Staatshaftung ist im Außenverhältnis dem Geschädigten gegenüber nicht subsidiär. Im Innenverhältnis zwischen mehreren Schädigern kann sich das Subsidiaritätsprinzip möglicherweise durchsetzen.

Unter dem Gesichtspunkt des Nichtbestehens bzw. der Unzumutbarkeit der Durchsetzung von anderweitigen Ersatzmöglichkeiten ist jedenfalls im Einzelfall das Verweisungsprivileg nicht anzuwenden.

Bei sämtlichen möglichen Ansprüchen sind Verjährungsfragen einzelfallbezogen zu prüfen.

5. Teil E: Organisationsrecht

1. Jeder Bundesminister hat gemäß Art. 65 S. 2 GG die Verantwortung für seine Ressortleitung. Aus der Ressortleitung ergibt sich, daß alle organisatorischen Funktionseinheiten dieses Ressorts dem Minister untergeordnet und weisungsgebunden sind. Das darin zum Ausdruck kommende Prinzip der hierarchischen Verwaltung wird als ein Funktionserfordernis demokratischer Staatlichkeit angesehen (parlamentarisch-demokratische Kontrolle). Das Bundesgesundheitsamt gehört zum Geschäftsbereich des Bundesgesundheitsministers. Ein Rechtsverstoß des BGA kann wegen des Prinzips der Ministerverantwortlichkeit der Ressortspitze zugerechnet werden, wenn diese den Verstoß billigt (siehe unten 5.) oder aber durch fehlerhafte Leitung bzw. Aufsicht ermöglicht (siehe unten 4.).

2. Das Behördenaufsichtsrecht spielt außerhalb von Organstreitigkeiten (Kommunalaufsicht; Bundesauftragsverwaltung) weder in der Gerichtspraxis noch in der Rechtswissenschaft eine Rolle. Dies liegt im wesentlichen daran, daß die Verwaltungsinnenkontrolle durch den Ausbau der Verwaltungsgerichtsbarkeit und des subjektiven-öffentlichen Rechts ihre praktische Bedeutung für den Bürger eingebüßt hat. Aufsichtsfragen des Verhältnisses von Ministerien und ihnen nachgeordneten Verwaltungsbehörden werden daher kaum einmal als Rechtsfragen aufgeworfen und aufbereitet. Das Gutachten war deshalb gehalten, die fehlende dogmatische Durchdringung durch Übertragung von Grundsätzen, die im Amtshaftungsrecht und im sich entwickelnden Risikoverwaltungsrecht gewonnen worden sind, zu kompensieren.

3. Die Aufsicht des Bundesgesundheitsministers über das BGA umfaßt sowohl die allgemeine, als auch die besondere Organ- bzw. Behördenaufsicht. Sie ist mehr als eine bloße Rechtmäßigkeitsaufsicht. Die Aufsicht wird mit Informations- und Weisungsrechten ausgeübt.

4. Aus der Ressortleitung ergeben sich Aufsichts- und Leitungspflichten.

a) Die Leitungspflichten beziehen sich auf eine sachangemessene Ausstattung und Organisation der nachgeordneten Verwaltungsbehörde sowie auf eine generell-abstrakte Einflußnahme auf den Entscheidungsprozeß durch allgemeine Verwaltungsvorschriften, Richtlinien, Erlasse u. ä., die Aufsichtspflichten auf eine Recht- und Zweckmäßigkeitskontrolle.

b) Letztere intensiviert sich bei Einzelentscheidungen nachgeordneter Behörden i. d. R. erst dann, wenn konkrete Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß die o. g. organisationsbezogenen und generell-abstrakten Einflußnahmen nicht ausreichen, um eine recht- und zweckmäßige Entscheidung sicherzustellen (Beschwerden; Widerspruchsverfahren).

c) Nachmarktkontrollentscheidungen des BGA, die nicht zu Eingriffen beim Arzneimittelhersteller führen, erfordern demgegenüber grundsätzlich eine Entscheidungskontrolle durch das Ministerium, weil Verbrauchsdisponenten und Patienten i. d. R. weder Drittschutz noch detaillierte Informationen über das Verfahren haben. Der Grad der Kontrolle ist situationsadäquat, also in Abhängigkeit von der Risikodimension der konkreten Nachmarktkontrollentscheidung zu bestimmen. Eine Vollkontrolle kann jedoch aus funktionell-rechtlichen Gründen nicht in Betracht kommen, weil es nicht Aufgabe der Aufsichtsbehörde sein kann, in die Einzelheiten eines medizinwissenschaftlichen Diskurses und hierauf bezogener Nutzen/Risiko-Bilanzen einzusteigen, für deren Beurteilung eine eigenständige Behörde mit eigenem Wissenschaftsapparat eingerichtet worden ist. Die Unmöglichkeit einer vollinhaltlichen Kontrolle muß deshalb im Interesse der Funktionsfähigkeit einer parlamentarisch-demokratischen Kontrolle der Gesetzesdurchführung kompensiert werden durch besondere Unterrichtungspflichten sowie durch spezifische Organisations- und Verfahrensanforderun-

gen. Die Nichteinbeziehung fachkompetenter Patientenvertreter in den Entscheidungsprozeß des Stufenplanverfahrens könnte vor diesem Hintergrund bereits als eine defizitäre Organisation der Nachmarktkontrollentscheidung angesehen werden.

5. Die Frage der Billigung des Fehlverhaltens des BGA durch die Ressortspitze kann sich nur dann stellen, wenn das Ministerium an der Stufenplansitzung des BGA im November 1983 teilgenommen hätte, an der Entscheidungsfindung beteiligt war und das Unterlassen der gebotenen regelnden Maßnahmen gebilligt hätte.

6. Aufsichtsrechtliche Mängel haben im vorliegenden Zusammenhang keine staatshaftungsrechtliche Relevanz, weil die mittelbare Staatshaftung bereits durch die Amtspflichtverletzung des BGA begründet ist. Die aufsichtsrechtlichen Pflichten weisen zudem keinen Drittbezug auf. Die Herausarbeitung von Aufsichtspflichten der Ressortspitze gewinnt Bedeutung nur im Rahmen der parlamentarisch-demokratischen Kontrolle der Durchführung des Gesetzesauftrages, hier: des AMG.

6. Teil F: Mängel im System der Arzneimittelsicherheit und einige Vorschläge seiner Reform

1. Der Bundesoberbehörde sollte eine begrenzte Marktüberwachungsbefugnis als Annex zu den zulassungsbezogenen Befugnissen eingeräumt werden.

2. Die Ärzteschaft sollte kraft arzneimittelgesetzlicher Regelung in das System der Risikoinformation einbezogen werden.

3. Die Arzneimittelrisikoerforschung sollte durch die Einrichtung eines versorgungskrankenhausbezogenen Monitoring der Länder verbessert werden.

4. Beteiligungsrechte am Stufenplanverfahren sollten der Patientenseite durch kompetente Vertreter eingeräumt werden.

5. Im Stufenplanverfahren sollte die Arzneimittelkritik institutionalisiert werden.

6. Die allgemeine Auflagenbefugnis der Bundesoberbehörde sollte klarstellend im AMG geregelt werden.

7. Die Risikomeldepflichten sollten entsprechend der Pharmakovigilanz-Richtlinie der EWG präzisiert werden. Die Einzelfall-Risikomeldepflicht sollte sich auf jeden Fall schwerwiegender, auch bekannter Nebenwirkungen bekannter und neuer Arzneimittel erstrecken. Entsprechende halbjährige und dreijährige Berichtspflichten sind im übrigen vorzusehen.

8. Eine staatliche Chargenprüfung von Blutprodukten sollte eingeführt werden.

9. Die ärztliche Pflicht zur Chargendokumentation sollte gesetzlich festgelegt werden.

10. Bei klinischen Prüfungen der Phasen I bis III sollten Meldepflichten des Leiters der klinischen Prüfung bezüglich schwerwiegender unerwünschter Wirkungen gegenüber der Bundesoberbehörde eingeführt werden.

11. Eine Klarstellung der Herstellungserlaubnispflicht für Blutprodukte in § 13 AMG ist wünschenswert.

12. Es sollte ein Haftungsfonds für Fälle unsicherer Haftungsadressaten (alternative Kausalität, Langzeitwirkungen) durch die pharmazeutische Industrie eingeführt werden.

13. Es sollten Beweiserleichterungen hinsichtlich der Kausalität zugunsten der Geschädigten im Rahmen der arzneimittelgesetzlichen Gefährdungshaftung ins Gesetz aufgenommen werden.

14. Es sollte in § 84 AMG klargestellt werden, daß auch Drittgeschädigte zum Kreis der Anspruchsberechtigten gehören.

15. Es sollte im Rahmen der Gefährdungshaftung auch ein Schmerzensgeldersatz vorgesehen werden.

H. Literaturverzeichnis

Alternativkommentar zum Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland, 2. Auflage 1989, (zit.: AK-GG-Bearbeiter)

Alternativkommentar zur Zivilprozeßordnung 1987, (zit.: AK-ZPO-Bearbeiter)

Amtliche Begründung AMG 1976, BT-Drs. 7/3060

Arzneimittelprobleme in Deutschland und Japan, Deutsch-Japanisches Arzneimittelsymposium, 1980

Bachof, Anmerkung zu BVerwG DVBl 1961, 125, DVBl 1961, 128ff.

Bachof, Die Dogmatik des Verwaltungsrechts vor den Gegenwartsaufgaben der Verwaltung, VVDStRL 30 (1972), 193ff. = ders., Wege zum Rechtsstaat, 1979, S. 295

Bechmann (Hrsg.), Risiko und Gesellschaft, 1993

Bechtold, GWB, Kommentar 1993

Begründung der Bundesregierung zum Entwurf eines zweiten Gesetzes zur Änderung des AMG, BT-Drs. 10/5112

Bekanntmachung des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit vom 1. 12. 1977, BAnz.

Nr. 1 vom 3. 1. 1978, abgedruckt in Oeser/Sander, Pharma-Betriebsverordnung, Kommentar, A 2

Bericht der Bundesregierung über die Erfahrungen mit dem AMG, BT-Drs. 9/1355

Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit, BT-Drs. 7/5091

Bericht des Bundesministers für Gesundheit an den Ausschuß für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur HIV-Infektionsgefährdung durch Blutprodukte vom 30. 11. 1992

Beschluß des Deutschen Bundestages zum Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts — Drucksache 7/5025, abgedruckt als Anlage 1 zum Bericht über Erfahrungen mit dem Arzneimittelgesetz, BT-Drs. 9/1355, S. 35

Beyer, Grenzen der Arzneimittelhaftung — dargestellt am Beispiel des Contergan-Falles, 1989

BGA-Information zu AIDS, Bundesgesundheitsblatt 25, Nr. 12 Dezember 1982, S. 408

BGB-RGRK, Das Bürgerliche Gesetzbuch, Kommentar, hrsg. von Mitgliedern des Bundesgerichtshofs, 12. Auflage 1989, (zit.: BGB-RGRK-Bearbeiter)

Blankenagel, Die „Amtspflichten gegenüber einem Dritten" — Kasuistik ohne Systematik?, DVBl 1981, 15

Böckenförde, Die Organisationsgewalt im Bereich der Regierung, 1964

Brandner, Grenzen des ministeriellen Weisungsrechts gegenüber nachgeordneten Behörden, DÖV 1990, 966 ff.

Breuer, Anlagensicherheit und Störfälle, NVwZ 1990, 211

Brüggemeier, Deliktsrecht. Ein Hand- und Lehrbuch 1986

Brüggemeier, Staatshaftung für HIV-kontaminierte Blutprodukte — Eine juristische Fallstudie, 1994, (zit.: Brüggemeier, Staatshaftung)

Bull, Allgemeines Verwaltungsrecht, 4. Auflage 1993

Bundesgesundheitsamt, Tätigkeitsberichte 1982, 1985

Damm/Hart (Hrsg.), Rechtliche Regulierung von Gesundheitsrisiken, 1993

Deubner, Anmerkung zu BGH NJW 1985, 1390 -Schockschaden-, NJW 1985, 1392

Deutsch, Arztrecht und Arzneimittelrecht. Eine zusammenfassende Darstellung mit Fallbeispielen und Texten, 2. Auflage 1992, (zit.: Deutsch, Arztrecht)

Deutsch, Das Arzneimittelrecht im Haftungssystem, VersR 1979, 685

Deutsch, Haftungsprobleme für HIV-Infektionen bei Bluttransfusionen, Blutzubereitungen und Impfversuchen, Medizin, Mensch und Gesellschaft 14 (1989)

Deutsch, Rechtsprobleme von AIDS: HIV-Test — Infektion — Behandlung — Versicherung, VersR 1988, 533

Deutsch, Zivilrechtliche Haftungsprobleme von AIDS, in Schünemann/Pfeiffer (Hrsg.), Rechtsprobleme von AIDS, 1988, S. 271 ff., (zit.: Deutsch in Schünemann/Pfeiffer)

Deutsch/Matthies, Arzthaftungsrecht — Grundlagen, Rechtsprechung, Gutachter- und Schlichtungsstellen, 3. Auflage 1988

Di Fabio, Entscheidungsprobleme der Risikoverwaltung — Ist der Umgang mit Risiken rechtlich operationalisierbar?, NuR 1991, 353, (zit.: Di Fabio, Entscheidungsprobleme)

Di Fabio, Gefahrbegriff und Nachmarktkontrolle, in: Damm/Hart (Hrsg.), Rechtliche Regulierung, S. 109 ff.

Di Fabio, Risikoentscheidungen im Rechtsstaat, Bonner Habilitationsschrift 1992 (erscheint 1994 bei Mohr)

Dreier, Hierarchische Verwaltung im demokratischen Staat, 1991 (zit.: Dreier, Hierarchische Verwaltung)

Drews/Wacke/Vogel/Martens, Gefahrenabwehr. Allgemeines Polizeirecht (Ordnungsrecht) des Bundes und der Länder, 9. Auflage 1986, (zit.: Drews/Wacke, Gefahrenabwehr)

Eberbach, Rechtsprobleme der HTLV-III-Infektion (AIDS), 1986

Ehlers, Die ärztliche Aufklärung vor medizinischen Eingriffen, 1987

Eichholz, Die Bedeutung der arzneimittelrechtlichen Produkthaftung für das Blutspenden und den Vertrieb von Blutkonserven, NJW 1991, 732 ff.

Entwurf eines Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 13. 11. 58, BT-Drs. 3/654

Erste Beschlußempfehlung und Zwischenbericht des 3. Untersuchungsausschusses, BT-Drs. 12/6700

Esser/Schmidt, Schuldrecht Bd. I, Allgemeiner Teil, Teilband 2, 7. Auflage 1993

Etmer/Bolck, Arzneimittelgesetz Kommentar, (zit.: Etmer/Bolck, AMG)

Fahrenhorst, Die Haftung für HIV-verseuchte Blutkonserven, MedR 1992, 74

Festschrift für Konrad **Redeker,** Rechtsstaat zwischen Sozialstaat und Rechtsschutz, hrsg. von Bender/Breuer/Ossenbühl/Sendler, 1993

Festschrift für W. **Geiger,** Verantwortung und Freiheit. Die Verfassung als wertbestimmte Ordnung, hrsg. von Faller, Kirchhof, Träger, 1989

Fichtmüller, Zulässigkeit ministerialfreien Raums in der Bundesverwaltung, AöR 91 (1966), 297 ff.

Francke, Ärztliche Berufsfreiheit und Patientenrechte — Eine Untersuchung zu den verfassungsrechtlichen Grundlagen des ärztlichen Berufsrechts, Ms. Bremen 1993 (erscheint im Frühjahr 1994 im Enke Verlag) (zit.: Francke, Ärztliche Berufsfreiheit)

Francke/Hart, Ärztliche Verantwortung und Patienteninformation, Eine Untersuchung zum privaten und öffentlichen Recht der Arzt-Patient-Beziehung 1987, (zit.: Francke/Hart, Ärztliche Verantwortung)

Fülgraff, Arzneimittelgesetz — Anspruch und Wirklichkeit, pharma dialog 65 (1980)

Fülgraff, Arzneimittelgesetz, PharmInd 1980, 581 ff.

Füßlein, Ministerialfreie Verwaltung, 1972

Futter, Zur Anwendbarkeit der Subsidiaritätsklausel im Staatshaftungsrecht, NJW 1977, 1225 ff.

Gegenäußerung der **Bundesregierung** zur Stellungnahme des Bundesrates zum Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes, BT-Drs. 12/6480

Gethmann/Kloepfer, Handeln unter Unsicherheit im Umweltstaat, 1993

Giesen, Arzthaftungsrecht. Die zivilrechtliche Haftung aus medizinischer Behandlung in der Bundesrepublik Deutschland, in Österreich und der Schweiz, 1990, (zit.: Giesen, Arzthaftungsrecht)

Giesen, Zivilrechtliche Haftung des Arztes bei neuen Behandlungsmethoden und Experimenten — Civil Liability of Physicians with regard to new Methods of Treatment and Experiments, 1976, (zit.: Giesen, Zivilrechtliche Haftung)

Giesen, Zur Annäherung von Arzthaftung und Dienstleistungshaftung in Deutschland und Europa, JR 1991, 485 ff.

Giesen, Zwischen Patientenwohl und Patientenwille. Aufklärungsrechtliche Entwicklungen in der höchstrichterlichen Rechtsprechung Deutschlands, Österreichs und der Schweiz in rechtsvergleichender Sicht. Eine Bestandsaufnahme, JZ 1987, 282 ff., (zit.: Giesen, Zwischen Patientenwohl und Patientenwille)

Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit und Länderüberwachung, 1993, (zit.: Glaeske/Greiser/Hart, Arzneimittelsicherheit)

Granitza, Patientengerechte Arzneimittelinformation aus der Sicht des Juristen, in: Vogel (Hrsg.), Patientengerechte Arzneimittelinformation durch den Arzt, 1981, S. 85 ff., (zit.: Granitza, Patientengerechte Arzneimittelinformation)

Hart, Arzneimittelsicherheit und Länderüberwachung, MedR 1993, 207

Hart, Arzneimitteltherapie und ärztliche Verantwortung, 1990 (zit.: Hart, Arzneimitteltherapie)

Hart, Die politische Verwaltung eines Gesetzeszwecks — Zur Entwicklung des Arzneimittelgesetzes von 1976, KritJ 1989, 231 (zit.: Hart, Die politische Verwaltung)

Hart, Die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln. Zu zwei Beschlüssen des OVG Berlin, MedR 1989, 15, (zit.: Hart, Die Unbedenklichkeit)

Hart, Eigenständige Wirksamkeitsbeurteilung durch die Transparenzkommission, AMI-Hefte 2/1991, S. 18 ff., (zit.: Hart, Eigenständige Wirksamkeitsbeurteilung)

Hart, Heilversuch, Entwicklung therapeutischer Strategien, klinische Prüfung und Humanexperiment, MedR 1994, Heft 3

Hart, Staatliche Sicherheitsregulierung und Produktpolitik im Arzneimittelmarkt, in: Staatliche Wirtschaftsregulierung in der Krise, Jahrbuch für Sozialökonomie und Gesellschaftstheorie, Hochschule für Wirtschaft und Politik, 1986, S. 192 ff., (zit.: Hart, Staatliche Sicherheitsregulierung)

Hart/Hilken/Merkel/Woggan, Das Recht des Arzneimittelmarktes, 1988, (zit.: Hart u. a., Das Recht)

Hart/Reich, Integration und Recht des Arzneimittelmarktes in der EG. Eine Untersuchung zum Produkt- und Marktrecht der Gemeinschaft und ausgewählter Mitgliedstaaten, 1990, (zit.: Hart/Reich, Integration)

Hasskarl, Die rechtliche Behandlung der Alt-Arzneimittel, NJW 1983, 1354 ff.

Hielscher, Zulassung von Phytopharmaka. Wirksamkeitsnachweis, Risiko-Nutzen-Abwägung, PharmaR 1984, 1, (zit.: Hielscher, Phytopharmaka)

Hoffmann-Riem/Schmidt-Aßmann/Schuppert (Hrsg.), Reform des Allgemeinen Verwaltungsrechts, 1993

Hohgräwe, Implementation der Arzneimittelsicherheitspolitik durch das Bundesgesundheitsamt, 1992

Hohm, Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. Eine arzneimittel-, verfassungs- und europarechtlche Untersuchung, 1990, (zit.: Hohm, Arzneimittelsicherheit)

Hohm, Der Stufenplanbeauftragte nach dem neuen AMG — eine vorläufige Standortbestimmung, MedR 1988, 15 ff.

Immenga/Mestmäcker, GWB, Kommentar zum Kartellgesetz, 2. Auflage 1992

Isensee/Kirchhof, Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland, Band III, 1988

Jarass/Pieroth, Grundgesetz der Bundesrepublik Deutschland, Kommentar, 2. Auflage 1992, (zit.: Bearb. in: Jarras/Pieroth, GG)

Jarass, Wirtschaftsverwaltungsrecht und Wirtschaftsverfassungsrecht, 2. Auflage 1984

Kalkbrenner, Zur Errichtung von Bundesoberbehörden nach Art. 87 III GG, JZ 1963, 210 ff.

Kern/Laufs, Die ärztliche Aufklärungspflicht. Unter besonderer Berücksichtigung der richterlichen Spruchpraxis, 1983, (zit.: Kern/Laufs, Ärztliche Aufklärungspflicht)

Kloepfer, Handeln unter Unsicherheit im Umweltstaat, in: Gethmann/Kloepfer, Handeln unter Unsicherheit im Umweltstaat, 1993, S. 55 ff., (zit.: Kloepfer, Handeln)

Kloesel/Cyran/Feiden/Pabel, Arzneimittelrecht Kommentar. Mit amtlichen Begründungen, weiteren Materialien und einschlägigen Rechtsvorschriften sowie Sammlung gerichtlicher Entscheidungen, 3. Auflage, 49. Ergänzung, Stand 01. 08. 1993, (zit.: Kloesel/Cyran)

Knothe, Staatshaftung bei der Zulassung von Arzneimitteln 1990, (zit.: Knothe, Staathaftung)

Koch/Meichsner, Böses Blut. Die Geschichte eines Medizinskandals, 2. Auflage 1993

Kölble, Die Ministerialverwaltung im parlamentarisch-demokratischen Regierungssystem des Grundgesetzes, DÖV 1969, 25

Krebs, Verwaltungsorganisation, in: Isensee/Kirchhof, Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland, Band III, 1988

Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen. Amtshaftung, Enteignung, Aufopferung, 1980, (zit.: Kreft, Öffentlich-rechtliche Ersatzleistungen)

Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten, in: Damm/Hart (Hrsg.), Rechtliche Regulierung von Gesundheitsrisiken, 1993, S. 133 ff., (zit.: Kullmann, Arzneimittelhaftung bei Blutpräparaten)

Kullmann, Die Haftungsregelung des § 84 AMG, PharmaR 1981,112

Kullmann, Haftung der pharmazeutischen Unternehmer nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, BB 1978, 175

Kullmann, Höchstrichterliche Rechtsprechung zur Produzentenhaftung unter besonderer Berücksichtigung der durch die EG-Produkthaftungsrichtlinie 1985 eingetretenen Änderungen 1987, (zit.: Kullmann, Höchstrichterliche Rechtsprechung)

Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung. Ergänzbares Handbuch zur gesamten Produkthaftpflicht, 33. Ergänzung, Stand 1994, (zit.: Kullmann, in: Kullmann/Pfister, Produzentenhaftung)

L'Age-Stehr, Vortrag vom 13. 1. 1983, Bundesgesundheitsblatt 1983, 93

Ladeur, Risiko und Recht. Von der Rezeption der Erfahrung zum Prozeß der Modellierung, in: Bechmann (Hrsg.), Risiko und Gesellschaft, 1993, S. 209ff.

Laufs, Arztrecht, 5. Auflage 1993

Laufs/Uhlenbruck (Hrsg.), Handbuch des Arztrechts, 1992

Letzel/Wartensleben, „Begründeter Verdacht" und „Jeweils gesicherter Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse". Zur Wissenschaftstheorie und -dynamik von zwei AMG-Begriffen, PharmaR 1989, 2ff., (zit.: Letzel/Wartensleben, Begründeter Verdacht)

Lewandowski, Das Arzneimittelgesetz im System des Rechts der Gefahrenabwehr, PharmaR 1983, 162ff.

Lewandowski, Sicherheitsentscheidungen bei Arzneimitteln zwischen Wissenschaft und Politik, PharmaR 1980, 106ff., (zit.: Lewandowski, Sicherheitsentscheidungen)

Lippert, Die Eigenblutspende — Medizin — Organisation — Recht —, VersR 1992, 790ff., (zit.: Lippert, Die Eigenblutspende)

Loschelder, Weisungshierarchie und persönliche Verantwortung in der Exekutive, in: Isensee/Kirchhof, Handbuch des Staatsrechts der Bundesrepublik Deutschland, Band III 1988

Marburger, Die Regeln der Technik im Recht, 1979

Martens, Zum Rechtsanspruch auf polizeiliches Handeln, JuS 1962, 245

Maunz/Dürig/Herzog, Grundgesetz, Kommentar, 30. Ergänzung, Stand 1993, (zit.: Bearbeiter, in: Maunz/Dürig/Herzog)

Maurer, Allgemeines Verwaltungsrecht, 8. Auflage 1992

Müller, Ministerialfreie Räume, JuS 1985, 497ff.

Münchner Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch, 2. Auflage 1985, (zit.: MK-Bearbeiter)

Murswiek, Die staatliche Kontrolle der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik und den USA, 1983

Murswiek, Die staatliche Verantwortung für die Risiken der Technik, 1985

Nüßgens, Zur Rechtsfortbildung bei § 839 Abs. 1 Satz 2 BGB (Verweisungsklausel), in: Festschrift für W. Geiger 1989, S. 456ff., (zit.: Nüßens, FS Geiger)

Obermayer, Kommentar zum VwVfG, 2. Auflage 1990, (zit.: Obermeyer, VwVfG)

Oebbecke, Weisungs- und unterrichtungsfreie Räume in der Verwaltung, 1986

Oeser/Sander, Pharma-Betriebsverordnung, Kommentar

Ossenbühl, Gedanken zur Kontrolldichte in der verwaltungsgerichtlichen Rechtsprechung, in: Festschrift für Konrad Redeker 1993, S. 55

Ossenbühl, Staatshaftungsrecht, 4. Auflage 1991

Pabel, Sind Verkehrsverbote nach dem Arzneimittelgesetz auch Anwendungsverbote für den behandelnden Arzt?, NJW 1989, 759ff.

Palandt, Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch, 53. Auflage 1994, (zit.: Palandt-Bearbeiter)

Philipp, Staatliche Verbraucherinformation im Umwelt- und Gesundheitsrecht, 1989, (zit.: Philipp, Staatliche Verbraucherinformation)

Pietzcker, Mitverantwortung des Staates, Verantwortung des Bürgers, JZ 1985, 209ff., (zit.: Pietzcker, Mitverantwortung)

Plagemann, Der Wirksamkeitsnachweis nach dem Arzneimittelgesetz 1976, 1979, (zit.: Plagemann, Der Wirksamkeitsnachweis)

Prütting, Bedenkliche Arzneimittel, DAZ 1987, 310

Ramsauer, Die staatliche Ordnung der Arzneimittelversorgung, 1988, (zit.: Ramsauer, Die staatliche Ordnung)

Räpple, Das Verbot bedenklicher Arzneimittel, 1991, (zit.: Räpple, Das Verbot)

Rechtsstaat zwischen Sozialstaat und Rechtsschutz, Festschrift für Konrad Redeker 1993, hrsg. von Bender/Breuer/Ossenbühl/Sendler

Reinelt, Zur Haftung des Arzneimittelherstellers für die Übertragung von Viren durch Blutprodukte, VersR 1990, 565ff.

Röckel, Sicherheitsentscheidungen, PharmInd 1980, 593ff.

Sander/Scholl, Arzneimittelrecht, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht einschließlich EuGH. Zusatzbände zu Sander, Arzneimittelrecht, Kommentar, Stand 1992 (zit.: Sander, Entscheidungssammlung)

Sander/Scholl, Arzneimittelrecht, Kommentar für die juristische und pharmazeutische Praxis zum neuen Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln sowie mit Betäubungsmitteln, Stand 1992, (zit.: Sander, AMG)

Schink, Konfliktbewältigung und Amtshaftung bei der Bauleitplanung auf Altlasten, NJW 1990, 351

Schmidt, Einführung in die Probleme des Verwaltungsrechts, 1982

Schmidt-Salzer, Produkthaftung, Bd. III/1, Deliktsrecht 1. Teil, 2. Auflage 1990

Schmidt-Salzer, Strafrechtliche Produktverantwortung. Das Lederspray-Urteil des BGB, NJW 1990, 2966ff.

Schmidt/Brüggemeier, Zivilrechtlicher Grundkurs, 4. Auflage 1991

Schnellinformation des **BGA** im Dezember 1982, Bundesgesundheitsblatt 25, Nr. 12 Dezember 1982, S. 408

Scholz, Versicherungsaufsicht und Amtshaftung, NJW 1972, 1217

Schönhöfer, Wie kann zwischen Nutzen und Risiken bei Arzneimitteln abgewogen werden?, PharmaR 1982, 125 f

Schramm, Der Schutzbereich der Norm im Arzthaftungsrecht, 1992

Schröder, Grundfragen der Aufsicht in der öffentlichen Verwaltung, JuS 1986, 371

Schulz, Strafrechtliche Produkthaftung bei Holzschutzmitteln, ZUR 1994, 26 ff.

Schünemann/Pfeiffer (Hrsg.), Rechtsprobleme von AIDS, 1988

Schuppert, Verfassungsrecht und Verwaltungsorganisation, Der Staat 1993, 581

Sieger, Probleme der Nutzen-Risiko-Abwägung des § 84 AMG, VersR 1989, 1014 ff.

Spickhoff, Zur Haftung für HIV-kontaminierte Blutkonserven, JZ 1991, 756 ff.

Staatliche Wirtschaftsregulierung in der Krise, Jahrbuch für Sozialökonomie und Gesellschaftstheorie, Hochschule für Wirtschaft und Politik, 1986

Steffen, Neue Entwicklungslinien der BGH-Rechtsprechung zum Arzthaftungsrecht, 5. Auflage 1992, (zit.: Steffen, Entwicklungslinien)

Stern, Das Staatsrecht der Bundesrepublik Deutschland, Bd. II, 1980

Stoll, Haftungsverlagerung durch beweisrechtliche Mittel, AcP 176 (1976), 145

v. Eimeren/Überla, Thesen zu Problemen des Arzneimittelrechts aus statistischer und methodischer Sicht, pharma dialog 36 (1975)

v. Münch, Grundgesetzkommentar, 2. Auflage 1983, (zit.: v. Münch, GG)

Verantwortung und **Freiheit.** Die Verfassung als wertbestimmte Ordnung, Festschrift für Wille Geiger, hrsg. von Faller, Kirchof, Träger 1989

Vogel (Hrsg.), Patientengerechte Arzneimittelinformation durch den Arzt, 1981

Vogel, Die Produkthaftung des Arzneimittelherstellers nach schweizerischem und deutschem Recht, 1991, (zit.: Vogel, Die Produkthaftung)

Vogeler, Die speziellen Haftungsvoraussetzungen des § 84 Satz 2 AMG, MedR 1984, 18

Vogeler, Die speziellen Haftungsvoraussetzungen des § 84 Satz 2 AMG, MedR 1984, 132

Wahl, Die Aufgabenabhängigkeit von Verwaltung und Verwaltungsrecht, in: Hoffmann-Riem/Schmidt-Aßmann/Schuppert (Hrsg.), Reform des Allgemeinen Verwaltungsrechts, 1993, 177

Wahl, Risikobewertung der Exekutive und richterliche Kontrolldichte, NVwZ 1991, 409 ff.

Wartensleben, Erfahrungen aus der juristischen Auseinandersetzung mit Arzneimittelschadensfällen, in: Arzneimittelprobleme in Deutschland und Japan, Deutsch-Japanisches Arzneimittelsymposium, 1980

Wartensleben, Nutzen/Risiko-Abwägung, PharmaR 1983/1, Supplement S. 5 ff.

Wasserburg, Die ärztliche Dokumentationspflicht im Interesse des Patienten, NJW 1980, 617

Weitnauer, Arzt- und Arzneimittelrecht, 1977

Weitnauer, Die Produkthaftung für Arzneimittel, PharmInd 1978, 425 ff.

Westphal, Arzneimittelmarkt und Verbraucherinteresse, 1982

Wolff/Bachof, Verwaltungsrecht II, 4. Auflage 1976

Wolter, Die Haftungsregelung des neuen Arzneimittelgesetzes, DB 1976, 2001 ff.

Wolz, Bedenkliche Arzneimittel als Rechtsbegriff. Der Begriff der bedenklichen Arzneimittel und das Verbot ihres Inverkehrbringens in den §§ 95 I Nr. 1 i. V. m. 5 AMG, 1988, (zit.: Wolz, Bedenkliche Arzneimittel)

5.3 Stellungnahmen im Rahmen des rechtlichen Gehörs

5.3.1 Namensliste zur Durchführung des rechtlichen Gehörs

Name der Person/Firma	Wohnort	Eingang der Antwort	Mat RG
Biotest Pharma GmbH	Dreieich	31. 10. 1994	7
Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein/Westfalen-Lippe	Hagen	28. 10. 1994	3
Prof. Dr. Hans Egli	Bonn	28. 10. 1994	4
Prof. Dr. Reinhard Kurth	Langen	31. 10. 1994	5
Prof. Dr. Karl Überla	Icking	31. 10. 1994	6
Dr. Wilhelm Weise	München	27. 10. 1994	2
Prof. Dr. Hans-Georg Wolters	Niedernhausen	25. 10. 1994 (Zwischenbescheid)	1
		31. 10. 1994	1 a

5.3.2 Texte von Stellungnahmen im Rahmen des rechtlichen Gehörs

5.3.2.1 Biotest Pharma GmbH

5.3.2.1.1 Anmerkung

Die wesentlichen Richtigstellungen der Stellungnahme und des Begleitschreibens werden unverändert mit folgender Bemerkung wiedergegeben.

Die Stellungnahme hält die Bewertung, die Charge 1601089 Biotest PPSB sei „bedenklich" im Sinne des § 5 AMG gewesen, nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse des Jahres 1989 für falsch. „Falsch" sei auch das Urteil des Landgerichts Bonn vom 2. Mai 1994 (Az. 9 0 323/93), gegen das die Firma Berufung eingelegt hat. Bezüglich der „look back-Meldungen" ist der Untersuchungsausschuß nach den Unterlagen (Mat A 12-14 sowie Mat A 12-171) davon ausgegangen, daß die Meldungen „spezifiziert" waren („Anti HIV-Look Back's 1989", "This donor was found Anti-HIV-1 Positive on a subsequent donation"). Die Zahlen in der Publikation AIFO 1986, Seite 601/603 heißen richtig zitiert „$\geq$ 2.5" und $\geq$ 3.5 $\log_{10}$". Die in der Antwort vom 20. März 1992 (BT-Drucksache 12/2323) wiedergegebene Rechtsauffassung der Bundesregierung (Antwort Nummern 14 und 23), daß „auch bei Inaktivierungsverfahren ... infektiöses Blut nicht verarbeitet werden darf" und daß dieses „selbstverständlich auch dann gilt, wenn die Infektiosität nicht zum Zeitpunkt der Spende, sondern erst später erkannt wird", stellt ersichtlich nicht auf erst nach 1989 gewonnene Erkenntnisse ab. Die bindende Entscheidung, ob die Firma verpflichtet gewesen wäre, eine noch aussonderbare Plasmaspende zu separieren, bleibt der Gerichtsbarkeit vorbehalten.

5.3.2.1.2 Auszug aus dem Begleitschreiben

PROF. DR. RAINER HAMM · REGINA MICHALKE
WOLFGANG KÖBERER · JÜRGEN PAULY

RECHTSANWÄLTE

Deutscher Bundestag
3. Untersuchungsausschuß
"HIV-Infektionen durch Blut u.
Blutprodukte"
Herrn MdB Gerhard Scheu
Bundeshaus

53113 Bonn

Hammanstraße 10
60322 Frankfurt am Main
Postfach 18 02 06
60083 Frankfurt am Main
Telefon (0 69) 55 00 11
Fax (0 69) 55 84 00
BTX (0 69) 55 00 13
ALexIS-Mailbox: Hamm

28.10.94 Ha/Mü

3. Untersuchungsausschuß		
Eingang 31.10.94 (15/14)	Anlg.	Az.
Vorsitzender	Sekretariat Ki 31/10	Erledigung Ma1 RG

Sehr geehrter Herr Scheu,

...

Zu den Ergebnissen des Sachverständigen Prof. Dr. Bratzke in seinem für die Staatsanwaltschaft erstatteten Gutachten vom 15.9.1993 gehört u.a. die nachfolgende unmißverständliche Feststellung:

> "Das von der Firma BIOTEST angewendete 'Kaltsterilisationsverfahren' konnte bis zum Zeitpunkt der hier zur Frage stehenden HI-Viren-Übertragungen als sicher und gleichwertig mit anderen Verfahren angesehen werden, es war anderen zu dieser Zeit angewandten Verfahren bei der Herstellung der Faktor IX Präparate sogar überlegen.
>
> Vor dem Bekanntwerden der Zwischenfälle hat es aufgrund der verfügbaren Informationen keine Hinweise auf die mögliche Infektion von Bluterkranken mit HI-Viren gegeben, und es bestand somit kein Anlaß, die Produktion der Biotest-Produkte auf Hitzesterilisation umzustellen."
>
> ...

Mit freundlichen Grüßen

(Prof. Dr. Hamm)
Rechtsanwalt

5.3.2.1.3 Auszug aus der Stellungnahme[1])



Rechtliches Gehör zum Abschlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages "HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte"

Stellungnahme der Firma Biotest Pharma GmbH; Dreieich, Deutschland

Hintergrund

...

Das Produktkonzept der Firma Biotest ist die Herstellung virusinaktivierter Plasmaproteinpräparate. Das bereits Ende der 60er Jahre von Biotest entwickelte Virusinaktivierungsverfahren der Kaltsterilisation, ein chemisch-physikalisches Verfahren auf der Basis von ß-Propiolacton und UV-Bestrahlung, war von LoGrippo et al. beschrieben und ursprünglich zur Inaktivierung der Hepatitisviren entwickelt worden.

Das PPSB-Präparat von Biotest, das seit 1976 weltweit das erste virusinaktivierte Gerinnungspräparat war, wurde aus ß-Propiolacton/UV-behandelten humanen Plasmapools hergestellt. Die Wirksamkeit der Kaltsterilisation gegenüber Hepatitis B und Hepatitis Non-A/Non-B-Viren wurde in Studien anhand von Tierversuchen (Schimpansen) gezeigt.

Untersuchungen zur Inaktivierung von Hepatitisviren (A, B und Non-A/Non-B), der AIDS-Viren HIV-1 und HIV-2 sowie einer Reihe anderer Viren sind zur Überprüfung der Wirksamkeit des Sterilisationsverfahrens durchgeführt worden. Die Wirksamkkeit der Kaltsterilisation gegenüber HTLV III bzw. HIV wurde mit verschiedenen Testmethoden nachgewiesen. Klinische Studien haben die Hepatitissicherheit und HIV-Sicherheit des Biotest-PPSB bewiesen. -1978 bis 1990 sind kontinuierlich retrospektive Patientenbeobachtungen auf Virusinfektionen am Hämophilie-Zentrum in Bonn durchgeführt worden. Bis April 1990 ist in keinem Fall eine Virusinfektion berichtet worden.

---

[1]) **redaktioneller Hinweis:**
Die in der Stellungnahme angegebenen Seitenzahlen beziehen sich auf den noch nicht in Druck gesetzten Auszug (DIN A 4-Format) des Berichts.
Es handelt sich um Anmerkungen zu Gliederungspunkt 2.4.2.6.5.



Die Kaltsterilisation ist als erstes Verfahren zur Sterilisation von Gerinnungsfaktoren als Pionierleistung von Biotest entwickelt worden und hat sich über einen Zeitraum von 15 Jahren nachweislich als wirksam zur Virusinaktivierung aller relevanten Viren erwiesen, auch der HI-Viren. Die Infektiosität der PPSB-Charge 160 10 89 ist bis heute mit keiner der bekannten wissenschaftlichen Methoden erklärbar. Biotest hat daher die Produktion des PPSB 1990 eingestellt, wie es bei nicht vorhersehbaren und wissenschaftlich nicht erklärbaren Zwischenfällen geboten und üblich ist.
Tatsächlich haben die von Biotest hergestellten PPSB-Chargen, die in der Zeit von 1976 bis 1990 weltweit eingesetzt wurden, Hunderten von Patienten das Leben gerettet, die sonst mit nicht virusinaktiviertem PPSB behandelt worden wären. Biotest hat nie ein nicht virusinaktiviertes PPSB-Präparat in den Handel gebracht.
Der durch Biotest erzeugte Druck als Hersteller eines virusinaktivierten PPSB-Präparates hat nach den Gesetzen der freien Marktwirtschaft den Wettbewerbsdruck erzeugt, durch den andere Hersteller ebenfalls ihre Bemühungen zur Herstellung virusinaktivierter Gerinnungspräparate verstärkt haben, die Anfang der 80er Jahre auf den Markt kamen.

Angesichts der Erfolge der in freiem Wettbewerb tätigen pharmazeutischen Unternehmen konnten die Behörden Mitte der 80er Jahre Herstellern von nicht virusinaktivierten Gerinnungspräparaten die Genehmigung versagen, da eine Versorgung der zu behandelnden Patienten nun sichergestellt war. Es ist das Verdienst von Biotest, als forschendes Unternehmen, bereits Mitte der 70er Jahre den Beitrag zur Lösung der Problematik der Virusinfektionen durch Blutprodukte geleistet zu haben.

Trotz aller zur Virussicherheit durchgeführten Maßnahmen sind 1990 im Zusammenhang mit der PPSB-Charge 160 10 89 elf HIV-Serokonversionen gemeldet worden.
Diese HIV-Infektionen waren mit Anlaß für die in den letzten Jahren entwickelten Aktivitäten der Behörden und Untersuchungsausschüsse, das Thema "HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte" aufzunehmen und in breiter Öffentlichkeit zu diskutieren.



Erst die seit 1990 bis 1994 gewonnenen Erkenntnisse sind dann auch die Quellen, aus denen der Untersuchungsausschuß versucht, Biotest den Vorwurf zu machen, im Jahre 1989 gegen § 5 AMG verstoßen zu haben. Tatsächlich steht dem Untersuchungsausschuß kein einziges Beweismittel oder gar eine Forschungsarbeit aus dem "Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse" des Jahres 1989 zur Verfügung, die das Verdikt begründen könnte, Biotest habe "bedenkliche Arzneimittel" in Verkehr gebracht.
Im folgenden werden mit Hinweis auf die Seitenzahl und Zeilenzahl die falschen Angaben im Bericht des Untersuchungsausschusses genannt und durch die Angaben der Tatsachen richtiggestellt.
Zusätzlich werden die diskutierten Absätze des Berichtes des 3. Untersuchungsausschusses unter Angaben von Anfang und Ende der bezuggenommenen Textpassagen aufgeführt.

S. 425, Zeilen 4/5 (*"Nach Bekanntwerden dieser Infektionskette nahm im April 1990 das Unternehmen das Präpart vom Markt ....."*)
Der Untersuchungsausschuß behauptet an dieser Stelle, daß Biotest das Präparat erst nach Bekanntwerden einer Infektionskette zurückgenommen habe. Dies ist eine falsche Tatsachenbehauptung.
Richtig ist, daß Biotest bereits nach Bekanntwerden der ersten bestätigten Infektion am 18.04.1990 unverzüglich und zwar am 18./19.04.1990 weltweit den Rückruf des Präparates eingeleitet hat.

S. 426, Zeilen 16-17 (*"Im p24-Antigen-Test konnte nachgewiesen werden, daß die besagte Charge HIV-kontaminiert war; ..."*)
Diese Aussage des Untersuchungsausschusses ist falsch.
Richtig ist: Der p24-Antigen-Test der PPSB Charge 160 10 89 war negativ. Ein Vergleich des HIV der Patienten zur PPSB Charge 160 10 89 ist also tatsächlich gar nicht möglich gewesen.



S. 426, Zeilen 19-21 (*"Durch medizinische Gutachten ist nachgewiesen, daß die o.a. HIV-Infektionen über diese Charge erfolgten."*)
Diese Aussage des Untersuchungsausschusses ist falsch.
Richtig ist: Es gibt kein medizinisches Gutachten darüber, daß die HIV-Infektionen mit der PPSB-Charge 160 10 89 erfolgten. Diese Möglichkeit war auch gar nicht gegeben, da in der PPSB-Charge 160 10 89 kein HIV nachgewiesen wurde. Auch wenn keine absolute Kausalität zwischen der Charge 160 10 89 und den HIV-Serokonversionen hergestellt werden konnte, ist Biotest dem Anscheinsbeweis eines Zusammenhanges zwischen HIV-Serokonversionen von mit dieser Charge behandelten Patienten nicht entgegengetreten.

S. 426, Zeilen 27-32 (*"Doch ergab die Überprüfung des Virusinaktivierungsverfahrens .... überschritten worden sein könnten."*)
Diese Aussage des Untersuchungsausschusses ist falsch.
Es gab keine vergleichende Untersuchung zur Überprüfung des Virusinaktivierungsverfahrens der sogenannten Kaltsterilisation von Biotest durch Gutachter zu anderen PPSB-Herstellungsverfahren.

S. 426, Zeilen 33-35 und S. 427, Zeilen 1-8 (*"In diesem Zusammenhang weist der Untersuchungsausschuß .... gegenwärtigen Kenntnisstand ausschließen."*)
Der Untersuchungsausschuß stellt an dieser Stelle selber fest, daß Herr Prof. Kurth (PEI) im November 1986 (AIFO 1986, S. 601 ff) die damals verwandten chemischen und physikalischen Virusinaktivierungsverfahren verglichen hatte und dabei zu folgendem Fazit gelangt war:

> "Auf dem deutschen Markt befindliche Blutprodukte werden Inaktivierungsverfahren unterworfen, die eine Übertragung von HIV nach unserem gegenwärtigen Kenntnisstand ausschließen."

Die widersprüchliche Argumentation des Untersuchungsausschusses an dieser Stelle und der direkt folgenden widerlegt sich selbst.
Mit den vorgenannten Zeilen wird Herr Prof. Kurth in diesem Sinne zitiert, daß eine Übertragung von HIV nach Kenntnisstand von 1986 also auch mit dem Biotest PPSB auszuschließen ist.



S. 427, Zeilen 9-30 (*"Im Hinblick auf das von Biotest .... konnte der Untersuchungsausschuß nicht klären."*)
Es werden publizierte Zahlen der Virusinaktivierungsraten genannt, auf denen die vorstehend aufgeführte Aussage von Herrn Prof. Kurth beruht und im nächsten Absatz werden aber genau diese Zahlen als Zeugnis für die "niedrigste Abreicherung überhaupt" für das Biotest Verfahren herangezogen.
Daß es sich bei den zitierten Arbeiten und Virusinaktivierungsraten nur in einem Fall um die Zahlen für die PPSB-Herstellung handelt, während es bei der von Prince et al. zitierten Arbeit überhaupt nicht die PPSB-Herstellung betrifft, zeigt, daß der Untersuchungsausschuß wichtige Tatsachen nicht berücksichtigt hat.
Die in den Zeilen 13 und 15 gezeigten Zahlen sind überdies falsch, da diesen Zahlen das "Größer-Zeichen" fehlt. Diese Zahlen hießen richtig zitiert ">2.5" und ">3.5 log_{10}".
Dieses "Größer-Zeichen" ist von entscheidender Bedeutung, da es besagt, daß das mit HI-Virus versetzte Material vollständig inaktiviert wurde und die mit Virus versetzten Proben damals nicht höher mit Virus angereichert werden konnten.

Das "Spiken" von Proben mit wesentlich höheren Viruskonzentrationen ist auch den Expertenlabors erst nach 1990 möglich geworden. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen, denen diese Zahlen zugrunde liegen, war es aus technischen Gründen nicht möglich, in den Prüfproben höhere Viruskonzentrationen zu erreichen. Die tatsächlichen Virusinaktivierungsraten für das ß-PL/UV-Verfahren sind im Gutachten vor 1990 vom Pettenkofer-Institut (München) und dem New York Blood Center (New York) mit > 6.0 log_{10} und > 7.0 log_{10} festgestellt worden.
Der Vergleich zwischen der Leistungsfähigkeit des ß-PL/UV-Verfahrens (Kaltsterilisationsverfahren) und dem Erhitzungsverfahren war also tatsächlich technisch nicht durchführbar. Die Aussagen des Untersuchungsausschusses auf diesen Zeilen sind also ebenfalls falsch.



S. 427, Zeilen 22-30 (*"Vor dem Hintergrund dieser frühen Erkenntnisse stellt sich .... konnte der Untersuchungsausschuß nicht klären."*)
Daß die Sicherheit des Kaltsterilisationsverfahrens von den Behörden nicht in Frage gestellt wurde, lag schlicht daran, daß es kein besseres Verfahren gab und daß deshalb für die Behörden auch kein Anlaß bestand, Maßnahmen einzuleiten.

S. 427, Zeilen 31-32 (*"Trotz dieser Situation hat man aber offenbar völlig auf die Wirksamkeit der Inaktivierungsverfahren vertraut."*)
Biotest hatte bis 1986 bereits mehrere Studien zur Absicherung der Wirksamkeit des ß-PL/UV-Verfahrens durchgeführt und konnte aufgrund der erhobenen Daten von der Sicherheit dieses Produktes ausgehen. Trotzdem hat Biotest zur Überwachung seines Produktes nicht wie mit dem tendenziösen Wort des Berichtes "völlig auf die Wirksamkeit des Inaktivierungsverfahrens vertraut", womit angedeutet werden soll, Biotest hätte sich nicht mehr um die Sicherheit des Produktes bemüht. Auch diese Unterstellung ist falsch. Biotest hat Jahr für Jahr "kontinuierlich" die Sicherheit des PPSB durch "drug monitoring" und klinische Studien bei Meinungsbildnern der Hämophilie-Behandler überprüft. Die Dokumentation dieser Projekte und der dort gewonnenen Daten liegt vor.

S. 428, Zeilen 30-32 (*".... die sich nachträglich als serokonvertiert erwiesen haben, d. h. bei nachfolgenden Spenden HIV-Antikörper-positiv waren."*)
Hier wird der falsche Eindruck erweckt, jeder der in Betracht kommende Spender wäre mehrfach bei nachfolgenden Spenden als HIV-Antikörper-positiv bestätigt worden.
Richtig ist, daß für keinen dieser Spender eine Bestätigung für eine HIV-Serokonversion vorliegt.



S. 429, Zeilen 1-34 und S. 430, Zeilen 1-33 (*"Die Firma Biotest wurde am 28. März und am 2. Mai 1989 .... ermittelt werden kann."*)

Diese Aussagen des Untersuchungsausschusses sind falsch.

Richtig ist: Aus der Tatsache, daß Biotest im nachhinein 2 Spender bei einer späteren Spende als mutmaßlich positiv gemeldet worden sind, kann nicht hergeleitet werden, daß Biotest von der weiteren Bearbeitung der früheren, nachweislich HIV-negativen Spenden hätte Abstand nehmen müssen.

Zunächst ist zur Bedeutung dieser Meldung klarzustellen, daß diese Meldung nicht bedeutet, daß die Spender im Zeitpunkt der früheren Spende, die Eingang in die fragliche Charge gefunden hat, HIV-positiv gewesen wären. Fest steht jedenfalls, daß die in die Charge eingeflossenen Spenden Anti-HIV-negativ waren.

Die spätere Meldung bedeutete auch nicht, daß die Spender inzwischen HIV-positiv waren. Im übrigen unterschied die Meldung nicht zwischen HIV- und HBV-positiv und war somit nicht spezifiziert.

Bei anschließenden Überprüfungen derartiger look-back-Meldungen hatte sich ergeben, daß in 95 % der Fälle keine HIV-Infektion vorlag (vergl. Achard, in "The Journal of the American Blood Resources Association, Summer 1993", Seite 42, Tabelle 3).

Das look-back-Verfahren wurde in den USA nur im Hinblick auf die direkte Anwendung von Blut und Frischplasma an Patienten gefordert und eingeführt. In diesem Bereich ist das look-back-Verfahren sinnvoll, weil Blut und Plasma bei Direktanwendung keine virusinaktivierende Maßnahme erfahren können. Eine Information der Empfänger von Plasma, das industriell unter Einbeziehung von virusinaktivierenden Produktionsschritten zu Plasmapräparat verarbeitet wird, war nicht erforderlich. In einem FDA-Memorandum (Food and Drug Administration; entspricht dem Deutschen Bundesgesundheitsamt) vom 22.07.1985, das auch noch 1989 für alle registrierten "Blood Establishments galt, heißt es:

> "Any recommendation concerning a "look back" period must take into account the type of products prepared and ideally, should result in minimal disruption of product supply without sacrificing potential health benefits. The following recommendations, therefore, distinguish between heat-treated or chemically inactivated products and other injectable products which are not so treated, based upon the safety of each product with respect to its potential for transmitting HTLV-III*. Hence, it is essential that the establishment collecting the blood or plasma determine for what purpose the blood product will be used by the consignee."
>
> (* = heutige Bezeichnung: HIV)



Übersetzung des voranstehenden Textes:
"Jede Empfehlung bezüglich einer "look back" Periode muß dabei das Produkt berücksichtigen, das hergestellt werden soll und sollte im Idealfall zu einer minimalen Unterbrechung der Versorgung mit dem Produkt führen, ohne dabei die potentiellen Gesundheitsvorteile zu opfern. Die folgenden Empfehlungen unterscheiden daher zwischen Hitze-behandelten oder chemisch-inaktivierten Produkten und anderen injizierbaren Produkten, die nicht so behandelt wurden, basierend auf der Sicherheit jedes Produktes in bezug auf sein Risiko, HIV zu übertragen. Deshalb ist es wesentlich, daß das Unternehmen, das das Blut sammelt, bestimmt, für welchen Zweck das Blutprodukt von dem Waren-Empfänger verwendet wird."



Da der Plasma-Lieferant jedoch nicht wissen konnte, wofür das von ihm bezogende Plasma verwendet werden sollte, hat er die look-back-Meldungen an jeden seiner Abnehmer weitergegeben.

Für den hier maßgeblichen Zeitpunkt (1989) ist zusätzlich festzustellen:

- In Europa wurde ein look-back-Verfahren erstmalig in der "Note for Guidance, "Medicinal products derived from human blood and plasma", die zum 01.05.1992 in Kraft trat, erwähnt; nach dieser "Note for Guidance" und dem "Annex to the EC-Guide to GMP 'Manufacture of Products derived from human blood or human plasma'" vom 22.12.1992 ist die Verkehrsfähigkeit eines Präparates trotz Vorliegen von look-back-Meldungen bei ausreichender Effektivität des Virusinaktivierungsverfahrens nicht beeinträchtigt.

- Biotest hatte mehr als 100 Mio. PPSB-Einheiten auch in Zeiten hergestellt, als die Virusbelastung der Pools aufgrund der nicht möglichen Plasmatestung sehr hoch war; während der gesamten Dauer des Vertriebs (1976 - 1990) war keine einzige HIV-Infektion aufgetreten.

- Die Virussicherheit des Präparates wurde in zahlreichen Langzeitbeobachtungs-Studien ab 1977 gezeigt; die längste klinische Studie wurde im Hämophilie-Zentrum in Bonn von 1978 - 1990 durchgeführt.

- Unabhängig vom In-Vitro-Nachweis war damit die Sicherheit des Produktes klinisch eindeutig und statistisch signifikant belegt. Hinzu kommt, daß das look-back-Verfahren, weil es nur in den USA praktiziert wurde, bei der fraglichen PPSB-Charge lediglich 1/4 des Pool-Materials betraf - da 3/4 des Pool-Materials von Spendern aus Europa und Deutschland stammte, wo seinerzeit kein look-back-Verfahren existierte - und damit allenfalls ein geringer Zufallsanteil von potentiell HIV-infizierten Spendern erfaßt wurde, so daß der look-back-Meldung im Plasma-Herstellungsverfahren 1989 allgemein keine Beachtung geschenkt wurde.

Durch die Zuführung von diesen 4 Spenden mit einer von Herrn Prof. Schneweis angenommenen Belastung von 10^4 Viren pro ml wurde die Gesamtbelastung des Pools auch nicht nennenswert erhöht und es ist auszuschließen, daß die HIV-Belastung der Produktcharge dadurch verursacht wurde.



Unter Beachtung all dieser Umstände ist die Ansicht des Untersuchungsausschusses, daß Biotest verpflichtet gewesen wäre, eine noch aussonderbare Plasmaspende zu separieren, unhaltbar.

Selbstverständlich hätte Biotest die fraglichen Spenden aussortiert oder sogar die gesamte Charge verworfen, wenn zum damaligen Zeitpunkt eine Gefährdung erkennbar gewesen wäre. Dies war nicht der Fall. Weder aus wissenschaftlicher noch aus behördlicher Sicht wurde seinerzeit weltweit für Plasma zur industriellen Verarbeitung das look-back-Verfahren als notwendig erachtet. Daher kommt es nicht darauf an, ob die Spenden im Zeitpunkt der look-back-Meldung bereits in den Pool eingegangen waren oder nicht.
Dabei wird vorausgesetzt, daß die durchzuführende Inaktivierung ausreichend ist, um die höchste zu erwartende Virusbelastung (10^4) zu inaktivieren.



S. 431, Zeilen 1-27 (*"Es ist eine Grunderkenntnis der Virologie, daß während .... übliche Spendervorauswahl in aller Regel erkennbar sind."*)

Die in der zitierten Arbeit von M. Piatak et al. aufgeführten Erkenntnisse über HIV-Titer wurden 1993 publiziert. Dies war nicht der Wissensstand von 1989, und diese Erkenntnisse sind 1989 auch nicht vorhersehbar gewesen.

Im übrigen leidet der Bericht des Untersuchungsausschusses an dieser Stelle darunter, daß die aufgeführten Zahlen für die Genkopien verwechselt werden mit der Zahl infektiöser Viren pro ml Plasma. Der Ausschuß zieht hier den naturwissenschaftlich unhaltbaren Schluß von der Zahl der Genkopien auf das Maß an Infektiosität, was um mindestens eine Tausenderpotenz verfehlt ist.

S. 432, Zeilen 1-26 (*".... vom HIV-Antikörpertest nicht erfaßbar sind und zweitens ...., daß sie HIV-kontaminiert waren."*)

Der Untersuchungsausschuß zitiert an dieser Stelle eine Aussage von Herrn Prof. Schneweis zur Anhörung vor dem Landgericht Bonn unvollständig und tendenziös. Das korrekte (komplette) Zitat ergibt einen anderen Sinn als den vom Untersuchungsausschuß interpretierten. Zitat der Aussage von Herrn Prof. Schneweis:

> "Es erscheint inkonsequent, im Bestreben, die Viruslast im Plasmapool gering zu halten, einerseits infektiöse Spender durch den Antikörper-Test auszulesen, andererseits aber Plasma in einen Pool eingehen zu lassen, von dem man weiß, daß der Spender inzwischen HIV-Antikörper-positiv geworden ist. Zur Abhilfe aus diesem Dilemma werden z. Zt. die Einengung der diagnostischen Lücke in der Frühphase der HIV-Infektion durch den Nachweis von p24-Antigen und/oder von Virus-RNA/DNA mittels des Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und/oder die Quarantäne der Einzelplasmen diskutiert. Trotz sorgfältigster Spenderauswahl wird letztlich eine zuverlässige Virusinaktivierung entscheidend bleiben. Denn ein hochinfektiöser Spender kann mehr Viruslast in einen Plasmapool einbringen als 50 weniger infektiöse".

Dadurch, daß der Untersuchungsausschuß den (hier durch Unterstreichung hervorgehobenen) entscheidenden Passus aus dem Schneweis-Gutachten unterdrückt, wird die anschließende Schlußfolgerung des Sachverständigen ("Denn ...") in ihrem Sinn verfälscht.



S. 432, Zeilen 30-34 und S. 433, Zeilen 1-14 (*"Aus der Tabelle geht auch hervor, daß dies .... aus einer epidemiologisch risikoreicheren Spenderpopulation verzichtete."*)
Diese Aussagen des Untersuchungsausschusses sind falsch.
Die zitierten Aussagen von Herrn Prof. Schneweis wurden aufgrund von Vorhalten während der mündlichen Verhandlung eines Zivilprozesses am 23. Februar 1994 von ihm selbst dahingehend relativiert, daß die Angabe 1:1.000.000, welche die Anzahl der Patienten darstellt, die durch getestete Blut-/Plasma-Transfusionen infiziert werden (Restrisiko), mit der Häufigkeit von look-back-Meldungen überhaupt nicht vergleichbar ist.

Die Aussage des Sachverständigen, bei Spendern aus der Bundesrepublik Deutschland sei die Infektionsrate 1.000 x niedriger als bei Spendern aus den USA, ist somit falsch. Repräsentative Untersuchungen, die vergleichbare Spenderpopulationen zugrundelegen, existieren nicht.

Die Erfahrungen aus den letzten Jahren belegen im Gegenteil, daß die Häufigkeit von Anti-HIV-positiven Befunden bei USA-Spendern genauso hoch ist wie bei Spendern aus der Bundesrepublik.
Bekannt ist lediglich, daß z. B. in großstädtischen Einzugsgebieten wegen des größeren Anteils der Risikogruppen in der Bevölkerung der Risikoanteil höher ist; das gilt aber sowohl in Deutschland wie in den USA.
In Übereinstimmung mit dem Sachverständigen Herrn Prof. Dr. Schneweis ist es als nicht pflichtwidrig anzusehen, wenn Biotest zur Herstellung des Faktor IX Blutgerinnungspräparates Plasmaspenden von bezahlten Plasmaspendern bzw. aus dem Ausland bezogene Plasmaspenden verarbeitet hat.

S. 433, Zeilen 15-24 (*"Im Hinblick auf das verwendete Virusinaktivierungsverfahren weist .... höherer Virussicherheit auf dem Markt gewesen sei."*)
Das im Mai 1994 gegen die Biotest Pharma GmbH ergangene Urteil des Landgerichts Bonn ist nicht rechtskräftig, da Biotest gegen dieses Urteil Berufung eingelegt hat.
Das Urteil ist falsch, wie von Biotest in der Berufungsbegründung ausführlich dargestellt worden ist. Insbesondere existiert kein Gutachten, das die Aussage stützt, daß man seit 1987 Zweifel an der angenommenen Virusabreicherungsrate von 10^6 haben mußte. Vielmehr ist richtig, daß aus wissenschaftlicher Sicht die Einschätzung des Gerichts zum Sterilisationsverfahren von Biotest und über die von verschiedenen Herstellern angegebenen Virusinaktivierungsraten willkürlich und unhaltbar ist.



S. 433, Zeilen 25-33 und S. 434, 435 (*"Der Untersuchungsausschuß ist weiterhin der Auffassung .... ihre Kenntnisse darüber mitzuteilen."*)
Das Vorgehen des 3. Untersuchungsausschusses gegen Biotest wird noch einmal exemplarisch deutlich durch das Heranziehen von Auflagen nach 1990.
Herangezogen wird die Kleine Anfrage der SPD-Fraktion (BT-Drucksache 12/2323) von 1992 und ein interner BGA-Vermerk vom November 1992.
Dieser intere BGA-Vermerk, der hier dezidiert herangezogen wird, um Biotest Vorhaltungen zu machen, ist weder öffentlich bekannt gemacht worden noch hat das BGA auf Anfrage von Biotest diesen bekanntgegeben.
Zitat aus dem Brief vom BGA vom 1. Juni 1994 an Biotest:

> "Der zitierte Teil des Rechtsvermerks enthält selbst keine konkreten Tatsachenfeststellungen über Abläufe bei Biotest Pharma GmbH. Ein berechtigtes Interesse an der Übersendung dieser Unterlage besteht daher u.E. nicht."

• • •

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstr. 5
63303 Dreieich

28. Oktober 1994

ppa. ppa.

Dr. Peter Pustoslemsek Michael Hungerland

5.3.2.2 Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe gGmbH



DRK-Blutspendedienst · Postfach 308 · 58003 Hagen

Deutscher Bundestag
3. Untersuchungsausschuß
Sekretariat
Bundeshaus

53113 Bonn

3. Untersuchungsausschuß		
Eingang	Anlg.	Az.
28/10.94 (1508)		
Vorsitzender	Sekretariat	Erledigung
	Kl 28/10	Mat RG

Hausanschrift:
58097 Hagen
Feithstraße 182
Telefon (02331) 8070
Telefax (02331) 881326
Telefon-Durchwahl 807-

Ihr Zeichen

Datum
27.10.1994

Rechtliches Gehör zum Abschlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses

Sehr geehrte Frau Heimbach,

zu dem uns übersandten Auszug aus dem Schlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses nehmen wir wie folgt Stellung:

1. Die Blutspendedienst der DRK-Landesverbände Nordrhein und Westfalen-Lippe gGmbH, Institut Hagen, hat keine ihr obliegende "Verantwortung zur Aufklärung gegenüber dem Empfänger des entsprechenden Präparates auf die behandelnden Ärzte abgewälzt".

   Vielmehr war die Einbeziehung der behandelnden Ärzte in die Aufklärung erforderlich, da allein diese Ärzte die für eine Kontaktaufnahme erforderlichen Personalien der Patienten kannten, wohingegen der Blutspendedienst über keine rechtliche Handhabe verfügte, von Krankenhäusern die Herausgabe von personenbezogenen Patientendaten zu verlangen.

   Außerdem ist nur ein die Patientin/den Patienten kennender Arzt imstande zu beurteilen oder herauszufinden, ob sich die Patientin/der Patient zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem gesundheitlichen Zustand befindet, in dem ihr/ihm die Konfrontation mit einem "AIDS-Verdacht" gefahrlos zugemutet werden darf.

- 1 -

Sitz der Gesellschaft: 40885 Ratingen
Registergericht: Amtsgericht Ratingen HRB 9

Geschäftsführer: Dr. rer. pol. H. Frenzel, Dr. med. Hans Lefèvre
Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Eobert Möcklinghoff Münster

Im übrigen stößt Einbeziehung eines die Patientin/ den Patienten kennenden Arztes in den äußerst heiklen Aufklärungsprozeß weder auf ethische noch auf rechtliche Bedenken.

2. Es trifft nicht zu, daß die behandelnden Ärzte der betroffenen Patientinnen/Patienten "zwei bis vier Jahre ... später" über den HIV-Verdacht informiert wurden. Vielmehr erfolgten sämtliche Informationen in bezug auf Präparate, welche nach der Umstellung auf eine "look-back"-gerechte Lieferscheinerfassung durch EDV, also ab 1986, ausgeliefert worden waren, unmittelbar nach Feststellung der Anti-HIV-Serokonversion des Spenders und der erforderlichen Befundsicherung. In aller Regel waren das zwei bis drei Monate nach der Anti-HIV-positiven Spende (siehe am 20.05.1994 eingereichte Unterlagen!).

   Daß er die datentechnologischen Voraussetzungen eines absolut zuverlässigen "look-back" nicht bereits früher implementiert hat, ist dem Blutspendedienst nicht vorzuwerfen. Vielmehr war dieser aus damaliger Sicht zu der Annahme berechtigt, die gemäß § 10 Abs. 1. BSeuchenG zuständigen Behörden würden sämtlichen Blut- und Blut-präparateempfängern der Jahre 1982 bis Anfang 1985 ohne vermeidbares Zögern Gelegenheit zur zufallsunabhängigen, d. h. u. a. frühestmöglichen Abklärung ihres HIV-Status verschaffen.

   Den Behörden war nämlich bekannt, daß durch vielfältige Bemühungen der wahrscheinlich größte Teil der Risikogruppenangehörigen bereits 1982/83 aus den Blutspenderstämmen ausgeschieden und damit bei Einführung des HIV-Screenings für ein "look-back" längst nicht mehr erreichbar war. Daß die Behörden die von vor Mai 1985 ausgeschiedenen, HIV-infizierten Spendern angesteckten Empfänger und insbesondere deren Intimpartner, Kinder, etc. einfach ihrem Schicksal überlassen würden, war für den Blutspendedienst nicht vorhersehbar.

3. Es trifft nicht zu, daß die behandelnden Ärzte mit "jeweils gleichlautendem Hinweis informiert"wurden.

   Soweit der Spender einer erstmalig Anti-HIV-positiven Spende zuvor keine als Anti-HIV-negativ getesteten Spenden geleistet hatte (letztvorangegangene Spende vor Mai 1985), wurde darauf hingewiesen, daß das mit der Information angesprochene "Präparat bereits mit HIV kontaminiert" gewesen sein könnte, "weil zu der Zeit der Herstellung des ... Präparates HIV-Teste noch nicht zur Verfügung standen".

   Waren hingegen von dem Spender einer erstmalig Anti-HIV-positiven Spende bereits Spendenbefunde mit negativem Anti-HIV-Test registriert, wurden die Ärzte der Empfänger von Vorspenden dieses Spenders, bei denen eine bereits vorhandene, aber noch

- 2 -

seronegative HIV-Infektion nicht ausgeschlossen werden konnte, mit folgendem Wortlaut informiert: "... weil sich der Spender des/der o. b. Präparate(s) in einem seronegativen Stadium der HIV-Infektion befunden haben könnte" (siehe am 20.05.1994 eingereichte Unterlagen!).

Im übrigen stößt die Darstellung identischer Sachverhalte durch identische Formulierungen weder auf ethische noch auf rechtliche Bedenken.

Wir wären dankbar, wenn unsere Anmerkungen noch Berücksichtigung finden würden.

Mit freundlichen Grüßen

gez. Dr. H. Frenzel
(nach Diktat verreist)

gez. Dr. H. Lefèvre
(nach Diktat verreist)

I.A. I. Westhoff
(I. Westhoff)
Sekretariat

- 3 -

5.3.2.3 Prof. Dr. Hans Egli

PROF.DR.MED.HANS EGLI

53175 Bonn, 28.10.1994
Sachsenstraße 1

3. Untersuchungsausschuß		
Eingang 28/10.94 (15/10)	Anlg. -2-	Az.
Vorsitzender	Sekretariat 28/10	Erledigung Mat RG

Einschreiben mit Empfangsbestätigung

An den
3.Untersuchungsausschuß
"HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte"
z.Hd. Frau Reg.Direktorin M.Heimbach
Bundeshaus

53113 Bonn
==========

Betr.: Rechtliches Gehör zum Abschlußbericht des 3.Untersuchungsausschusses
Bezug: Ihr Schreiben vom 24.Oktober 1994

Sehr geehrte Frau Heimbach !

In Wahrnehmung des rechtlichen Gehörs übersende ich anliegend zur Verdeutlichung der von mir vertretenen Rechtsposition meine Stellungnahme zur Frage des Vertriebsweges von Gerinnungskonzentraten vom 23.01.1984 an die Ärztekammer Nordrhein. Diese Stellungnahme war seitens der Apothekerkammer Nordrhein über die Ärztekammer Nordrhein erbeten worden.

Eine Rückäußerung zu dieser Stellungnahme habe ich nicht erhalten. Ich gehe daher davon aus, daß meine Ausführungen widerspruchslos zur Kenntnis genommen wurden.

Mit freundlichem Gruß

H. Egli

2 Anlagen

INSTITUT FÜR EXP. HÄMATOLOGIE
UND BLUTTRANSFUSIONSWESEN
DER UNIVERSITÄT BONN
DIREKTOR: PROF. DR. H. EGLI

5300 BONN 1
Sigmund-Freud-Str. 25
Rufnummer 19-2175

23.1.1984

Herrn
Dr.Schäfer
Ärztekammer Nordrhein
Tersteegenstr. 31
4000 Düsseldorf 40

Betr.: Abgabe von Faktor VIII Konzentraten an Patienten durch das Behandlungszentrum auf ärztliche Anordnung

Sehr geehrter Herr Dr.Schäfer !

Zu Ihrer Anfrage vom 21.9.1983 möchte ich wie folgt Stellung nehmen:

Zunächst darf ich auf mein Schreiben an den Staatssekretär beim Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit, Herrn Professor Dr.Wolters, vom 17.10.1979 sowie dessen Antwort vom 14.11.1979 verweisen. Beide Schreiben liegen Ihnen in Ablichtung vor. Zu ihrer Ergänzung möchte ich heute folgendes ausführen:

Im Rahmen der kontrollierten Heimselbstbehandlung von Bluterkranken, die nach übereinstimmenden, insbesondere auch internationalen Erfahrungen die entscheidende Verbesserung in der Behandlung von Bluterkranken während der letzten Jahre darstellt, überlassen wir unseren Patienten Faktor VIII-, Faktor IX- und andere Präparate.

Eine solche Selbstbehandlung von Bluterkranken ist notwendigerweise an bestimmte Konditionen gebunden, zu denen in erster Linie die permanente ärztliche Kontrollfunktion gehört. Diese Kontrollfunktion gründet sich im einzelnen auf folgende vier Punkte:

1. Die Möglichkeit des Patienten, bei Blutungsereignissen telefonisch jederzeit einen sachkundigen Arzt des Hämophilie-Zentrums zu erreichen,

- 2 -

2. die mehrmalige jährliche ambulante Kontrolle des Patienten im Hämophilie-Zentrum,

3. der unmittelbare Versand der erforderlichen Faktor VIII- bzw. Faktor IX- und andere Hochkonzentrate durch das Behandlungszentrum an den Patienten und damit die chargenspezifische Dokumentation dieses Präparate sowie

4. die Rückmeldung des Patienten über jede von ihm durchgeführte Behandlung mit Faktor VIII- bzw. Faktor IX- und anderen Hochkonzentraten mittels vorgegebener Behandlungsprotokollbögen.

Die direkte Belieferung des Patienten durch das Hämophilie-Zentrum besitzt dabei einen besonderen Stellenwert, da sie das Behandlungszentrum in die Lage versetzt, den Konzentratverbrauch des Bluterkranken chargenspezifisch zu veranlassen und zu überwachen und im Zusammenhang mit den telefonischen Rückkoppelungen und den Protokollbögen Über- bzw.Unterdosierungen rechtzeitig zu erkennen. Besondere Bedeutung hat dabei für uns auch die mit der direkten Überlassung von Hochkonzentraten verbundene Möglichkeit, bei z.B. allergischen und anderen Reaktionen des einzelnen Patienten unmittelbar auf andere Chargen oder andere Präparate wechseln zu können und die Gewißheit zu haben, daß nicht eine falsche - d.h. Reaktionen erzeugende - Charge beim selben Patienten noch einmal eingesetzt wird.

Sicherlich handelt es sich bei der kontrollierten Heimselbstbehandlung von Bluterkranken um eine ganz besondere Art von Arzneimitteltherapie, die sich nicht leicht in die gegebenen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes einordnen läßt. Insbesondere stellen die Apotheker die aus ihrer Sicht berechtigte Frage, ob diese Therapie nicht gegen das in § 43 Abs.1 AMG formulierte Apothekenmonopol verstößt, wonach Arznei-

- 3 -

mittel im Einzelhandel nur in Apotheken in den Verkehr gebracht werden dürfen.

Der Begriff des "Inverkehrbringen" wird in § 4 Abs. 17 AMG definiert.

> (17) Inverkehrbringen ist das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere.

Es dürfte unstrittig sein und braucht auch nicht weiter erläutert zu werden, daß die Hämophilie-Behandlungszentren Hochkonzentrate weder verkaufen noch feilhalten noch feilbieten und diese Arzneimittel auch nicht zum Verkauf vorrätig halten. Lediglich die Fragestellung des Inverkehrbringens als Abgabe dürfte hier diskussionswürdig sein. Zu diesem Punkt merkt Klösel/Cyran, Arzneimittelrecht Kommentar, Band 1, Blatt 23 (14.Ergänzungslieferung) folgendes an:

> Die Anwendung eines Arzneimittels am Patienten durch den Arzt oder Zahnarzt oder am Tier durch den Tierarzt ist keine Abgabe, da der Patient oder der Tierhalter keine Verfügungsgewalt über das Arzneimittel erhält. Aber auch das Überlassen eines Arzneimittels in der für die Behandlung erforderlichen Menge (....) an den Patienten mit der genauen Anweisung für die Anwendung und unter der Aufsicht und Verantwortung des Arztes oder Zahnarztes kann nicht als Abgabe im Sinne des Gesetzes betrachtet werden, sondern nur als Anwendung am Patienten, da es nach dem Willen der Beteiligten an der freien Verfügungsgewalt des Patienten fehlt.
>
> ....

Die Behandler tuen aber genau dieses: Sie überlassen ihren Bluterpatienten eine begrenzte und genau dokumentierte (Präparat, Menge, Chargen) Zahl von Gerinnungspräparaten zur kontrollierten Heimselbstbehandlung, um im Fall eines Blutungsereignisses einen sofortigen Einsatz des jeweiligen Präparates zu ermöglichen. Der Patient

- 4 -

wird in den Behandlungszentren dafür vorher geschult, so daß er die Blutung erkennen kann und entsprechend der Kenntnis des Blutungsortes und der Blutungsintensität innerhalb kürzester Zeit eine Gegenmaßnahme treffen kann. Hierbei ist die Schnelligkeit der Konzentratgabe nach Blutungseintritt von entscheidender Bedeutung dafür, daß nicht Muskel oder Gelenk geschädigt wird.

Mit den vorstehenden Ausführungen hoffe ich, deutlich dargestellt zu haben, daß die Überlassung von Gerinnungs-Hochkonzentraten an Patienten der Hämophilie-Zentren nicht gegen arzneimittelrechtliche Bestimmungen verstößt. Die Ausführlichkeit meiner Antwort begründet sich vor allem in dem ausdrücklichen Respekt, den ich jedem einzelnen Apotheker für die Sicherung einer kontinuierlichen Arzneimittelversorgung der Bevölkerung zolle. Jenseits diesen Respektes bin ich aber der Auffassung, daß bei der Sensibilität des Produktes wie auch der Kompliziertheit der Behandlung die absolute Kontrolle über den Einsatz der Präparate die Bedingung sine qua non fur eine erfolgreiche Therapie der Hämophilie darstellt.

Desweiteren erscheint mir noch folgender Hinweis von Bedeutung:

In meinem Schreiben an Herrn Staatssekretär Professor Dr.Wolters habe ich auf die Sitzung der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten der Bundesländer am 3.1o.1979 in Düsseldorf verwiesen. Auf dieser Sitzung habe ich ausführlich über unser damaliges und auch heute noch unverändert praktiziertes Vorgehen in der Versorgung unserer Patienten mit Gerinnungskonzentraten berichtet. Meine in diesem Schreiben an den Herrn Staatssekretär geäußerte Sorge, daß möglicherweise dieses Vorgehen als unzulässig bezeichnet werden würde, hat sich nicht bestätigt. Bis zum heutigen Tage habe ich keinerlei Aufforderung erhalten, mein Vorgehen bei der Versorgung unserer Patienten mit Plasmakonzentraten zu ändern.

Ich hoffe, daß meine vorstehenden Ausführungen ebenso geeignet

- 5 -

sind zur Anfrage der Apothekerkammer Nordrhein erschöpfend Stellung zu nehmen wie auch ein bewährtes Therapieprinzip weiterhin zu sichern.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen verbleibe ich

Ihr

H. Egli

Professor Dr.H.Egli

5.3.2.4 Prof. Dr. Reinhard Kurth

5.3.2.4.1 Anmerkung

Die Stellungnahme von Prof. Dr. Kurth betrifft die gutachterliche Validierung von Inaktivierungsverfahren für Faktor VIII- und Faktor IX-haltige Arzneimittel, die Meldung einer Diensterfindung und die Validierung des Verfahrens Beta-Propiolacton.

Der Abschlußbericht bezweifelt nicht, daß — soweit erforderlich — entsprechende Nebentätigkeitsgenehmigungen vorgelegen haben und daß „Transparenz“ hergestellt war. Ebensowenig wird insinuiert, die Gutachten hätten Arzneimittel betroffen, für die das PEI (damals) zuständig war.

Der Untersuchungsausschuß hält es vielmehr — mit Blickrichtung auf die Genehmigungspraxis — für problematisch, daß Mitarbeiter einer Bundesoberbehörde die Genehmigung erhalten, für pharmazeutische Unternehmen privatgutachterlich tätig zu werden oder Personal, Einrichtungen und Material des Dienstherrn in Anspruch zu nehmen, für deren Produkte eine Zuständigkeit der Behörde in anderem Zusammenhang begründet ist.

Ob die Aussagen der Firmen, diese Untersuchungen hätten seinerzeit (1984/85) in der Bundesrepublik Deutschland „nur“ im PEI durchgeführt werden können, zutreffend waren oder nicht, hat der Untersuchungsausschuß trotz der Hinweise anderer Sachverständiger offengelassen und die Ausnahmesituation 1984/85 ausdrücklich anerkannt.

Der Untersuchungsausschuß hat das „Verfahren zum Züchten von HIV 2-Viren, dazu geeigneter Zellkulturen sowie diagnostischer Mittel zum Nachweis von HIV 2-Viren und Verfahren zu ihrer Herstellung“ nicht unter dem Blickwinkel des Gesetzes über Arbeitnehmererfindungen, sondern vor dem Hintergrund für nicht akzeptabel gehalten, daß das PEI — als „Anmelder“ — dadurch in die Lage kommen könnte, ein Nachweisverfahren auf der Grundlage eines von ihm selbst zum Patent angemeldeten Verfahrens prüfen und zulassen zu müssen.

Zum Verfahren „Beta-Propiolacton“ (Biotest) hat der Untersuchungsausschuß keine ihm erkennbaren Informationen weggelassen, die eine andere Beurteilung erfordert hätten. Für den entstandenen „Anschein“ hätte beispielsweise ein dem Untersuchungsausschuß bekannter Schriftwechsel vom 26. bis 31. Juli 1991 zwischen dem „Institut für Arzneimittelinformation, Berlin“ und dem PEI in dieser Sache („Beta-Propiolacton als Inaktivierungsmittel“) angeführt werden können. Da nach Auffassung des Untersuchungsausschusses bereits die Möglichkeit eines derartigen „Anscheins“ vermieden werden muß, kam es auf tatsächliches Entstehen gar nicht an.

Zur Frage der Patentanmeldung liegt dem Untersuchungsausschuß auch ein Schreiben von Herrn Dr. med. Albrecht Werner, Mitarbeiter des PEI, vom 31. Oktober 1994 vor. Dieser trägt darin vor, er sei ausschließlich im Forschungsbereich tätig und niemals mit hoheitlichen Aufgaben des Amtes befaßt gewesen. Eben deshalb ist er von den Feststellungen des Abschlußberichtes nicht betroffen und bedurfte es keiner Gewährung rechtlichen Gehörs.

5.3.2.4.2 Stellungnahme[1])



Paul-Ehrlich-Institut · Postfach · D-63207 Langen

Einschreiben mit Rückschein
Herrn
Gerhard Scheu, MdB
Deutscher Bundestag
3. Untersuchungsausschuß
HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte
Adenauerallee 209
53113 Bonn

vorab als Telefax
Fax Nr. 0228/168 60 16 oder 0228/168 60 19

- 4 Seiten inkl. Anschreiben -

Ihr Zeichen/Ihre Nachricht	AZ (bitte angeben)	Telefon-Durchwahl	Telefax-Durchwahl	Datum
	K/BB	(06103) 77-1001	(06103) 77-124	28.10.94

Abschlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages: Rechtliches Gehör

Sehr geehrter Herr Vorsitzender,

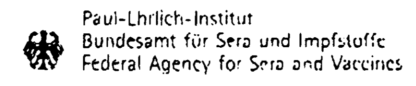
in der Anlage übermittele ich Ihnen meine Stellungnahme zu den Ausführungen zu meiner Person im Abschlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses mit Bitte um Veröffentlichung im Anhang des Abschlußberichts.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Reinhard Kurth

Anlage

3. Untersuchungsausschuß		
Eingang 31.10.94 (1512)	Anlg.	Az.
Vorsitzender -	Sekretariat He 31/10	Erledigung MA1 RG



Paul-Ehrlich-Straße 51-59
D-63225 Langen
Postfach D-63207 Langen

Telefon 06103/77-0
Telefax 06103/77-124

[1]) **redaktioneller Hinweis:**
Die in der Stellungnahme angegebenen Seitenzahlen beziehen sich auf den noch nicht in Druck gesetzten Auszug (DIN A 4-Format) des Berichts.
Es handelt sich um Anmerkungen zu Gliederungspunkt 2.8.3.

Rechtliches Gehör zum Abschlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages

Der 3. Untersuchungsausschuß (UA) des Deutschen Bundestages hat in seinem Abschlußbericht auf Seiten 662-675 zu folgenden Tätigkeiten meiner Person Stellung genommen:

1. "Gutachtertätigkeit 1985-1986 (Überprüfung von Virusinaktivierungsverfahren)"
2. "Entwicklung und Patentanmeldung für HIV 2-Isolat und Diagnostikum"
3. "Validierung des Beta-Propiolacton-Verfahrens von Biotest".

Durch falsche Tatsachenbehauptungen und insbesondere durch Weglassen wichtiger Fakten wird ein irreführendes Bild der Vorgänge gezeichnet, was zu unzutreffender Bewertung meines Verhaltens führt.
Ich bitte, meine Stellungnahme deshalb dem Abschlußbericht beizufügen.

1. Gutachtertätigkeit 1985-1986

a) Seiten 664/666/667: Prof. Rübsamen-Waigmann (Georg-Speyer-Haus, GSH) und Prof. Hunsmann (Deutsches Primatenzentrum) boten **keine** "gleich guten Voraussetzungen" zur Durchführung von Virusinaktivierungsstudien an. Es kommt nämlich nicht nur darauf an, ob ein Virologe diese Verfahren, die für andere Viren in meinem Labor bereits etabliert waren, erlernen kann, sondern ob er das Gebiet auch zu bearbeiten gewillt ist. Prof. Rübsamen-Waigmann, die im benachbarten Laboratorium arbeitete, beschäftigte sich erst ab 1985 mit HIV/AIDS (erste Publikation zu HIV im Jahr 1987 laut DIMDI-Recherche). Prof. Hunsmann konzentrierte sich 1984/85 - wie dem UA bekannt - auf die schnelle Entwicklung von HIV-Diagnostika. Trotz bis heute unverändert großer Nachfrage der Industrie nach solchen Untersuchungen haben beide Kollegen keine eigenständigen Validierungsuntersuchungen publiziert (DIMDI Recherche vom 27.10.1994).

b) S. 664: Ich habe bei meiner Vernehmung als Präsenzzeuge nichts "zugeben" müssen, sondern ausgesagt, daß bei entsprechender Motivation und finanzieller Unterstützung Prof. Hunsmann mit wahrscheinlich nur geringer zeitlicher Verzögerung diese Validierungen hätte durchführen können.

c) S. 664/666: Was dem PEI von Amts wegen obliegt, ist durch gesetzliche Vorschriften (z.B. PEI-Errichtungsgesetz, AMG) bestimmt und der Entscheidung der Behörde entzogen. Das PEI hat sich daher nicht, wie der UA fälschlich annimmt, "gegen eine Validierung der Virusinaktivierungsverfahren von Amts wegen entschieden". Wie vor dem UA ausgesagt, diesem auch schriftlich berichtet und wie auch publiziert sind in den drei Gutachten **keine** Verfahren getestet worden, die bei der Herstellung von Arzneimitteln Verwendung finden, für die das PEI damals zuständig war. Warum verschweigt der Bericht diese wichtige Feststellung? Mein Labor hat selbstverständlich auch Inaktivierungsverfahren für die Herstellung von Arzneimitteln, für die das PEI zuständig war, diesmal von Amts wegen und mit Institutsmitteln durchgeführt (was dem UA bekannt ist, aber im Bericht nicht erwähnt wird).

2. "Entwicklung eines HIV-2 Tests und Patentanmeldung"

a) Schon die Überschrift und dementsprechnd die Ausführungen auf S. 665, 2. Absatz sind falsch. Der Miterfinder Dr. Werner und ich haben bis heute keinen HIV-2 Test entwickelt, der als Patent angemeldet worden wäre. Vielmehr haben wir ein "Verfahren zum Züchten von HIV-2 Viren, dazu geeignete Zellkulturen sowie diagnostische Mittel zum Nachweis von HIV-2 Viren und Verfahren zu ihrer Herstellung" zum Patent angemeldet. Unter den Patentansprüchen wird selbstverständlich auch der mögliche Nachweis von HIV-2 Antikörpern erwähnt. Um ein Eindringen von HIV-2 in die Bevölkerung zu verhindern, kam einem entsprechenden Test besondere Bedeutung zu.

b) Zur Bewertung des Ausschusses des "Verhaltens der Beteiligten" in diesem Zusammenhang als "nicht akzeptabel" ist zu sagen, daß das BMJFFG, Herr Dr. Werner und ich sich strikt an die Regelungen des Gesetzes über Arbeitnehmererfindungen vom 25.07.1957 (BGBl. I S. 756) in der damals geltenden Fassung gehalten haben. Als Beamter bin ich verpflichtet, die gesetzlichen Vorschriften zu beachten, und kann sie nicht - wie offenkundig der UA bei seiner Bewertung - außer acht lassen. Die diesbezüglichen Ausführungen des UA zeugen nämlich von frappierender Unkenntnis des einschlägigen Rechts (vgl. Volz, Franz Eugen: Das Recht der Arbeitnehmererfindung im öffentlichen Dienst, Köln-Berlin-Bonn-München, 1985). Unter anderem ist der Beamte verpflichtet, dem Dienstherrn eine Erfindung anzuzeigen, die dieser in Anspruch nehmen kann. Die dem UA vorliegende Vereinbarung zwischen den beiden Erfindern und der Bundesrepublik Deutschland vom 20.11.1987 ist Ausdruck der gesetzlichen Notwendigkeiten.

c) Unverständlich ist, daß das Verhalten des Miterfinders Dr. Werner im Bericht ebenfalls kritisch betrachtet wird, ohne daß ihm jemals Gelegenheit zur Stellungnahme geboten wurde. Ich habe deshalb Herrn Dr. Werner die Seiten 665-668 in Kopie übermittelt.

3. Validierung des Beta-Propiolacton Verfahrens von Biotest

a) S. 668, 2. Absatz: Die Behauptung ist falsch: es gibt überhaupt keinen Gegensatz in meinen schriftlichen und mündlichen Aussagen von 1994, da ich für die Firma Biotest kein Gutachten zur Kaltsterilisation angefertigt habe. Der einzige Vorwurf, den ich mir auch selbst mache, liegt in der Tatsache, daß ich meine verbale Zurücknahme der Zusage auf gutachterliche Untersuchungen vom 31.05.1990 nicht auch schriftlich fixiert habe. Die frühzeitige Zurücknahme der Zusage (etwa im Juni/Juli 1990) manifestiert sich auch darin, daß es nicht zur Antragstellung auf Genehmigung einer Nebentätigkeit an das Bundesministerium für Gesundheit gekommen ist.

b) S. 669, 2. Absatz: Offenbar zitiert der UA eine ihm vorliegende wissenschaftliche Übersichtsarbeit von mir und Kollegen (*AIFO* 1, 601-608, 1986) - leider falsch und durch Weglassen zusätzlich inkorrekt. Die im Bericht zitierte "mit Abstand geringste Virusabreicherung (lediglich 2.5 log-Stufen)" durch 0.14% Beta-Propiolacton bezog sich auf ein experimentelles Verfahren, durchgeführt in einem amerikanischen Labor, das nie Eingang fand bei der Herstellung von Arzneimitteln (dort 0.25% Beta-Propiolacton plus UV-Bestrahlung). Der Wert "2.5 log-Stufen" war verfahrensbedingt der maximal nachweisbare Virusreduktionstiter, hätte also auch höher liegen können. Die Grenzen des 1986 auch von mir zunächst als durchaus sicher eingeschätzten Beta-Propiolacton/UV Verfahrens, damals auch durch fehlende HIV-Übertragungen entsprechend behandelter Blutprodukte untermauert, wurden erst durch unsere **eigenen Untersuchungen** mit deutlich verbesserten Methoden 1990/91 aufgezeigt.

c) S. 672, 2. Absatz: Die Auffassung des Ausschusses, es gehe aus dem Schriftwechsel mit Biotest nicht hervor, ob ich mich im April 1991 noch an meine ursprüngliche Zusage einer Gutachtenanfertigung gebunden gefühlt hätte, ist insbesondere nach meinem zitierten Schreiben vom 30.04.1991 an die Firma Biotest nicht nachvollziehbar. Das erneute Weglassen von Informationen nimmt in diesem Zusammenhang manipulativen Charakter an: dem Ausschuß liegt die Chronologie der Auseinandersetzung zwischen mir und der Firma Biotest detailliert vor. Unter anderem wird im Bericht verschwiegen, daß ich bereits am 21.03.1991 (leider vergeblich) versucht habe, Kurzfassungen von Untersuchungen zum *PPSB-Biotest* Zwischenfall in der renommierten Zeitschrift *Lancet* zu publizieren. Warum wird erst am Ende der sogenannten Tatsachenfeststellungen (S. 674) und dort sehr kurz über unsere entscheidenden und für diese Diskussion relevanten molekulargenetischen Untersuchungen (publiziert 1991 und 1992) berichtet, deren Ergebnisse direkt bewiesen, daß die infizierten Patienten sich nur durch die Charge 1601089 infiziert haben können? Insbesondere diese Ergebnisse können auf Entschädigungsverfahren entscheidenden Einfluß haben, wohingegen ein Inaktivierungsverfahren mit begrenzter Kapazität nur indirekt als Indiz angeführt werden kann.

d) S. 675, letzter Absatz: Ein "in der Öffentlichkeit entstandener Anschein einer (...) Begünstigung" ist nicht entstanden - genau der gegenteilige Eindruck war vorherrschend. Für "Transparenz" war stets gesorgt, nicht zuletzt durch fortwährende Unterrichtung von Bund, Ländern, BGA, wissenschaftlichen Gremien und Kollegen sowie durch "schnellstmögliche" Publikation wissenschaftlich fundierter Ergebnisse.

Langen, 28.10.1994

Prof. Dr. Reinhard Kurth

5.3.2.5 Prof. Dr. Karl Überla

5.3.2.5.1 Anmerkung

Prof. Dr. Überla hält die Bewertung von Nebentätigkeiten — jedenfalls in bezug auf seine Person - für objektiv unrichtig. Infolge der zeitlichen Zwänge ist der Untersuchungsausschuß nicht mehr in der Lage, den Abschlußbericht — wie von Herrn Prof. Dr. Überla begehrt — zu „korrigieren". Zur Wahrung seiner Interessen wird nachfolgend seine Stellungnahme vom 29. Oktober 1994 — mit Anlagen — vollständig wiedergegeben.

5.3.2.5.2 Auszug aus dem Schreiben vom 29. Oktober 1994 — Stellungnahme

Prof. Dr. med. Karl Überla

Seeleiten 18
82057 Icking
Telefon 08178-3165

29.10.1994

Deutscher Bundestag
3. Untersuchungsausschuß
"HIV-Infektionen durch Blut und
Blutprodukte"
- Sekretariat -
z.Hd.Frau Margot Heimbach
Bundeshaus
53113 Bonn

3. Untersuchungsausschuß		
Eingang 31.10.94 (15/11)	Anlg.	Az.
Vorsitzender	Sekretariat Ke 31/10	Erledigung Ma RA

Per Einschreiben/Rückschein

Vorab per Telefax
0228-168 60 16
0228-168 61 19
Seitenzahl: 22

. . .

1. Mein Amt als Präsident des Bundesgesundheitsamts habe ich mit großem Engagement und persönlichem Einsatz ausgeübt und dabei gerade dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit eine hohe Priorität eingeräumt.

2. Die Unterstellung, ich hätte mich auf "umfangreiche und einträgliche Nebentätigkeiten" konzentriert und deshalb mein Amt vernachlässigt, ist nachweislich falsch:

   Das Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit hat meine Nebentätigkeiten jährlich genau überprüft. Im Rechnungsprüfungsausschuß des Haushaltsausschusses des Deutschen Bundestags und im Ausschuß für Jugend, Familie und Gesundheit wurde dazu berichtet und ich bin in beiden Ausschüssen befragt worden. Rechtliche Beanstandungen haben sich dabei nicht ergeben.

   Ausweislich der Bundestagsdrucksache 10/3147 vom 4.4.1985 (Anlage 1) hat die Bundesregierung auf die kleine Anfrage des Abgeordneten Ehmke(Ettlingen) und der Fraktion DIE GRÜNEN unter anderem zur Frage meiner Nebentätigkeit umfassend Stellung genommen. Unter den Fragen 1,2,und 3 und der Anlage zur Frage 2 sind dort meine Nebentätigkeiten erschöpfend aufgeführt.

   Während meiner Dienstzeit als Präsident des BGA hatte ich auf Antrag des Bayerischen Staatsministeriums für Unterricht und Kultus ein Doppeldienstverhältnis zum Freistaat Bayern

- 3 -

ohne Bezüge, das es mir gestattete, jederzeit auf den Lehrstuhl in München zurückzukehren. Wie die Anlage zur Frage 2 der genannten Bundestagsdrucksache ausweist, habe ich daneben (nicht genehmigungspflichtige) wissenschaftliche Nebentätigkeit im Umfang bis zu maximal 44 Stunden insgesamt pro Jahr ausgeübt. Diese wissenschaftliche Nebentätigkeiten waren weder "umfangreich" noch "einträglich" und fanden außerhalb der Dienstzeit statt.

3. Es ist auch nicht richtig, daß ich der ehemaligen Bundesgesundheitsministerin Frau Antje Huber bei meiner Vorstellung versprochen habe, bis zur Amtsübernahme alle Nebentätigkeiten zu beenden. Nach meiner Erinnerung an das kurze Gespräch kamen wir überein, daß ich Nebentätigkeiten, die mit Amtsaufgaben zusammenhängen könnten, nach meiner Ernennung nicht ausüben werde. Solche Nebentätigkeiten (etwa für Unternehmen aus dem Bereich der Arzneimittelindustrie) hat es in meiner Amtszeit auch nicht gegeben. Wissenschaftliche Nebentätigkeiten in geringfügigem Umfang wurden von der damaligen Ministerin beim Vorstellungsgespräch nicht ausgeschlossen. Dennoch habe ich höchstvorsorglich Jahr für Jahr die an sich nicht genehmigungspflichtige Nebentätigkeit gemeldet. Der Vorgang ist vom Ministerium offenbar als nicht genehmigungspflichtiger Vorgang behandelt worden.

   In dem Ernennungsschreiben hat Frau Antje Huber das Doppeldienstverhältnis zum Freistaat Bayern ausdrücklich genehmigt. Auch diese Nebentätigkeit wurde überwiegend außerhalb der Dienstzeit wahrgenommen.

4. Zum zeitlichen Umfang meines Engagements in meiner Amtszeit als Präsident des BGA ist folgendes festzuhalten:
   Ich habe stets weit über die Dienstzeitregelung hinaus bis zu 14 Stunden pro Tag und häufig auch an den Wochenenden und Feiertagen für das BGA gearbeitet.

   Exemplarisch läßt sich mein Tätigkeitsumfang und der Anteil der Nebentätigkeit für den Freistaat Bayern heute noch anhand einer Aufstellung nachvollziehen, die vom Präsidialbüro des BGA über meinen täglichen Aufenthalt und meine Tätigkeit an allen Arbeitstagen im Zeitraum vom 1.7.1994 bis 14.4.1995 angefertigt wurde. Ich erlaube mir diese Aufstellung als Anlage 2 beizufügen.

- 4 -

Bei meiner mündlichen Anhörung vor dem Untersuchungsausschuß des Deutschen Bundestags habe ich dargelegt, daß ich alles in meiner Macht Stehende getan habe, um im Rahmen des Stufenplanverfahrens ein rasches und wirksamen Handeln zur Vermeidung und Minimierung von Risiken für die betroffenen Bluter seitens des BGA nach dem damaligen Kenntnisstand sicherzustellen.

Mit freundlichen Grüßen

Überla

Prof.Dr.med.Karl Überla

Anlage 1 : Deutscher Bundestag 10.Wahlperiode Drucksache 10/3147 vom 4.4.1985 - Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage des Abgeordneten Dr.Ehmke (Ettlingen) und der Fraktion DIE GRÜNEN - Drucksache 10/3037 - Prof.Überla/Fragen zur Amtsführung des Bundesgesundheitsamtes

Anlage 2 : Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 14.4.1985

Anlage 1 zum Schreiben vom 29.10.19

Deutscher Bundestag
10. Wahlperiode

Drucksache 10/3147

04.04.85

Antwort

der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage des Abgeordneten Dr. Ehmke (Ettlingen) und der Fraktion DIE GRÜNEN
— Drucksache 10/3037 —

Prof. Überla / Fragen zur Amtsführung des Bundesgesundheitsamtes

Der Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit hat mit Schreiben vom 2. April 1985 namens der Bundesregierung die Kleine Anfrage wie folgt beantwortet:

1. Besitzt der Präsident des Bundesgesundheitsamtes (BGA) eine Nebentätigkeitserlaubnis für die von ihm betriebenen Gesellschaften bzw. Vereine für Therapiestudien und Statistik in der Medizin in München (Gesellschaft für Informationsverarbeitung e.V. bzw. GmbH und Biomedizinisches Zentrum für Therapiestudien GmbH)?

Der Präsident des Bundesgesundheitsamtes betreibt weder Gesellschaften noch Vereine der genannten Art. Er ist seit langer Zeit vor Übernahme des Präsidentenamtes Vorstandsvorsitzender der Gemeinnützigen Gesellschaft für Informationsverarbeitung und Statistik in der Medizin (GIS) und hat in dieser Eigenschaft gegenüber dem Registergericht die Gründung des Biometrischen Zentrums für Therapiestudien (BZT), einer gemeinnützigen GmbH, gezeichnet. In dieser hat er keine Funktionen.

Nebentätigkeiten in gemeinnützigen Gesellschaften sind nach dem Nebentätigkeitsrecht nicht genehmigungspflichtig.

Auf Veranlassung des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit hat der Präsident des Bundesgesundheitsamtes die laufenden Geschäfte als Vorsitzender der GIS mit Wirkung vom 1. Januar 1984 abgegeben. Den Vorstandsvorsitz wird er im April 1985 niederlegen.

2. Für welche Nebentätigkeiten besaß der Präsident die Erlaubnis, von wann datieren sie, und bis wann waren sie befristet?

Die Nebentätigkeiten des Präsidenten ergeben sich aus der anliegenden Übersicht.

3. Sieht der zuständige Dienstherr einen Interessenkonflikt zwischen der Eigenschaft des BGA-Präsidenten als oberstem Verbraucherschützer und seiner Nebentätigkeit als Auftragsgutachter der Pharmaindustrie und andere Institutionen in den von ihm betriebenen Unternehmungen?

Der Präsident des Bundesgesundheitsamtes war während seiner Amtszeit nicht als Auftragsgutachter der Pharmaindustrie tätig. Er betreibt keine Unternehmungen.

4. Trifft es zu, daß Prof. Überla Mitarbeitern des BGA empfohlen hat, die Auswertung von Forschungsvorhaben einem seiner Münchner Institute zu übertragen? Welche Forschungsaufträge des BGA und in welcher Höhe hat Prof. Überla an die ihm nahestehenden Unternehmungen vergeben oder durch Beamte des BGA seit seinem Amtsantritt vergeben lassen?

Der Präsident besitzt keine Institute in München. Die Gesellschaft für Informationsverarbeitung und Statistik in der Medizin (GIS) hat keinen Auftrag vom Bundesgesundheitsamt erhalten.

Dem Biometrischen Zentrum für Therapiestudien (s. Antwort zu Frage 1) ist vom Bundesgesundheitsamt ein Auftrag in Höhe von 36500 DM erteilt worden. Es handelt sich um eine Pilotstudie „Determinanten unerwünschter Ereignisse bei Zytostatikatherapie und Folgerungen zur Risikoeinschränkung". Der Forschungsauftrag wurde sofort nach seinem Bekanntwerden im Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit von diesem überprüft. Fachliche und haushaltsrechtliche Beanstandungen ergaben sich dabei nicht. Der Auftragnehmer hat inzwischen mitgeteilt, daß er das Forschungsvorhaben unentgeltlich durchführen will.

5. Welche Forschungsaufträge und in welcher Höhe hat das BGA an die Firmen Staticon, Bias oder andere Unternehmen vergeben, in denen frühere Mitarbeiter von Prof. Überla tätig sind?

Bei Staticon sind zwei frühere Mitarbeiter von Prof. Überla tätig, die von 1977 bis 1979 im selben Universitätsinstitut gearbeitet haben. Staticon hat 1983 74800 DM aus einem Titel mit einem Volumen von 1,82 Millionen DM und 1984 86000 DM aus demselben Titel mit einem Volumen von 1,80 Millionen DM erhalten.

Auftragsthemen waren: Erstellung eines Studienprotokolls für die Untersuchung unerwünschter Wirkungen bestimmter Cephalos-

porine und Entwicklung eines Systems zur Datenvalidierung und zum Datentransfer im Rahmen des Drug Monitoring.

Bias hat als Beratungsinstitut für angewandte Statistik Aufträge vom Bundesgesundheitsamt erhalten, bei Bias sind jedoch keine früheren Mitarbeiter von Prof. Überla tätig. Vor 1984 wurden keine Aufträge erteilt.

1984: 1. Werkvertrag über 18 000 DM (Tiklid-Überwachungssystem-Auswertung),

2. Werkvertrag über 22 458 DM (Erstellung und Implementierung eines EDV-Systems zur Verarbeitung von Patienten-Stammdaten im Tiklid-Überwachungssystem des Bundesgesundheitsamtes).

Dem Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit und dem Bundesgesundheitsamt sind keine Fälle bekannt, in denen das Bundesgesundheitsamt Mittel an andere Unternehmen vergeben hat, in denen frühere Mitarbeiter von Prof. Überla tätig sind.

6. Trifft es zu, daß das BGA der Firma Staticon einen Forschungsauftrag in Höhe von 46 000 DM zur Vorbereitung der sogenannten Cephalosporin-Studien erteilt hat, und wenn ja, wie ist es mit den Prinzipien der sparsamen Haushaltsführung zu vereinbaren, daß das BGA der Pharmaindustrie eine Studie vorfinanziert, die

a) nach protokollierten Aussagen von Prof. Überla die Pharmaindustrie selbst zu finanzieren hat und

b) nach Sachverständigenaussagen wissenschaftlich ohne Erkenntniswert bleiben muß?

Um zu erreichen, daß die für die Arzneimittelsicherheit erforderlichen Ergebnisse erzielt werden, wurden die Planungsarbeiten zur genannten Studie vom Bundesgesundheitsamt unterstützt. Ein Expertengremium anerkannter externer Wissenschaftler hat die Planung durchgeführt und ein entsprechendes Protokoll verabschiedet. Es ging darum, Vorgaben für die Studie zu erarbeiten, um letztlich sicherzustellen, daß diese verwertbare Ergebnisse erbringt. Die Studie selbst soll von der Industrie durchgeführt und finanziert werden.

7. Trifft es zu, daß Prof. Überla versucht hat, eine von der Pharmaindustrie zu finanzierende Therapiestudie zu erzwingen, indem eine solche Studie zum Teil eines Auflagenbescheides am 10. Dezember 1983 von ihm erklärt wurde und er sinngemäß auf Befragen geäußert hat, daß Geschäftsgrundlage des Fortbestehens der Zulassung als riskant eingestufter Antibiotika eine solche von den Arzneimittelherstellern zu finanzierende Studie sei?

Zu den wesentlichen Aufgaben des Bundesgesundheitsamtes nach dem Arzneimittelgesetz gehört es, das Wissen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu sammeln und zu verbessern. In einer Sitzung vom 19. August 1983 zu notwendig gewordenen Risikomaßnahmen bei den Cephalosporinen haben zwei Herstel-

ler öffentlich eine Studie zur überwachten Zulassung vorgeschlagen. Das Amt hat in seinen Auflagenbescheid die Durchführung einer Studie in einer Form aufgenommen, die es offenließ, ob die Geschäftsgrundlage des Fortbestehens der Zulassung ist. Es ist im Sinne der Arzneimittelsicherheit, wenn das Bundesgesundheitsamt auf Studien drängt.

8. Bei welchen Arzneimittelzulassungsverfahren war Prof. Überla seit 1979 beteiligt

a) als Gutachter und

b) als Vorsitzender der Kommission A?

a) Prof. Überla hat während der Zeit, in der er Vorsitzender der Zulassungskommission war, in dieser Kommission an keinem Verfahren teilgenommen, in dem er vorher gutachterlich gegen Entgelt tätig war. (Das Gutachten zu „Talis" zum Beispiel wurde von ihm am 29. März 1979 abgegeben, 1981 lief seine Tätigkeit in der Zulassungskommission aus und erst 1983 wurde der Zulassungsantrag gestellt.) Seit er Präsident ist, hat er für Zulassungsverfahren keine Gutachten abgegeben.

b) Prof. Überla hat in der Zeit, in der er Vorsitzender der Zulassungskommission A war, im Regelfall die Sitzungen der Kommission geleitet.

9. In welchen Fällen hat Prof. Überla seit 1979 in das Zulassungsverfahren eingegriffen

a) als Vorsitzender der Kommission A und

b) als Präsident des BGA?

a) Als Vorsitzender der Zulassungskomission A hatte Prof. Überla pflichtgemäß die Sitzungen zu leiten, ein „Eingriff" in Zulassungsverfahren ist darin nicht zu erkennen. Die Zulassungskommission ist vor der Entscheidung über die Zulassung eines Arzneimittels mit bisher unbekannten Wirkungen vom Bundesgesundheitsamt zu hören. Das Bundesgesundheitsamt ist an das Votum der Kommission nicht gebunden, muß jedoch die Gründe für eine abweichende Entscheidung darlegen (§ 25 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes).

b) Der Präsident des Bundesgesundheitsamtes wird mit Zulassungsverfahren im Regelfall nicht persönlich befaßt. Soweit seine persönliche Entscheidung in sehr seltenen Fällen wegen der Bedeutung der Angelegenheit erforderlich ist, entscheidet er nach pflichtgemäßem Ermessen. Eine Auflistung dieser wenigen Fälle würde die Durchsicht von etwa 4 500 sehr umfangreichen Zulassungsakten erfordern. Dieser hohe Verwaltungsaufwand ist angesichts der Tatsache, daß bisher keine Unkorrektheiten bekanntgeworden sind, nicht zu rechtfertigen

10. In welchen Fällen war Prof. Überla Berater eines Pharmaunternehmens und Chef der Arzneimittelzulassung in Personalunion, und wird das Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit die Zulassungsentscheidung des Amtes im Fall Soluctidil (Fluversin) revidieren, weil hier ein solcher Interessenkonflikt vorgelegen haben kann und Prof. Überla gegen den Sachverstand der BGA-Mitarbeiter votiert hat, die eine Ablehnung der Zulassung empfohlen hatten?

Den in der Frage unterstellten Vorgang gibt es nicht. Bei Soluctidil (Fluversin) hat kein Interessenkonflikt vorgelegen. Die Zulassungskommission A hat nach Einschaltung eines externen Gutachters und sorgfältiger Prüfung die Zulassung von „Fluversin" mit erheblichen Einschränkungen des Anwendungsgebietes und mit Auflagen ohne Gegenstimme empfohlen. Das Bundesgesundheitsamt, dessen Präsident Prof. Fülgraff war, hat die Zulassung ausgesprochen.

11. Werden leitende BGA-Mitarbeiter weiterhin unbezahlten Urlaub für honorierte Nebentätigkeiten in kommerziellen, für die Pharmaindustrie tätigen Instituten (wie z.B. Forummanagement) erhalten?

Es gehört zu den Aufgaben des Bundesgesundheitsamtes, daß sachverständige Mitarbeiter an Veranstaltungen teilnehmen, in denen Probleme der Arzneimittelsicherheit behandelt werden oder aus der Sicht des Amtes vorgetragen werden müssen. Dies geschieht seit vielen Jahren zum Beispiel beim „Forummanagement". In diesen Fällen erhalten die Mitarbeiter keinen unbezahlten Urlaub, sondern für die Teilnahme ist eine Dienstreise zu gewähren, wenn dienstliche Gründe vorliegen. Liegt die Veranstaltung nicht im dienstlichen Interesse des Amtes, so muß für die Teilnahme an einer derartigen Veranstaltung Erholungsurlaub in Anspruch genommen werden.

Erhält der Mitarbeiter Honorare für diese Vortragstätigkeiten, die nach dem Nebentätigkeitsrecht nicht genehmigungspflichtig sind, so muß er dies dem Dienstvorgesetzten anzeigen.

12. Wird die Bundesrepublik Deutschland Schadensersatzansprüche gegen Prof. Überla in den Fällen stellen, in denen Prof. Überla Forschungsmittel des BGA an die ihm verbundenen Einrichtungen weitergeleitet hat?

Die Voraussetzungen für die Geltendmachung von Schadensersatzansprüchen liegen nicht vor, wie sich aus den Antworten zu den Fragen 3 und 4 ergibt.

13. Wie wird sichergestellt, daß gegen den Geist des Arzneimittelgesetzes verstoßende Zulassungsentscheidungen des BGA in der Amtszeit von Prof. Überla (Arzneimittel mit unzureichendem Wirk-

samkeitsnachweis oder bedenklichen Inhaltsstoffen) revidiert werden, und wann ist an eine Ablösung von Prof. Überla gedacht?

Die Beantwortung der Frage setzt die Kenntnis von konkreten Zulassungsentscheidungen des Bundesgesundheitsamtes voraus, die gegen den Geist des Arzneimittelgesetzes verstoßen haben sollen. Derartige Entscheidungen während der Amtszeit von Prof. Überla sind nicht bekanntgeworden.

Prof. Überla hat um Entlassung aus dem Beamtenverhältnis zum 15. April 1985 gebeten.

14. **Zu welchen Ergebnissen bezüglich der Nebentätigkeiten von Prof. Überla ist der Rechnungsprüfungsausschuß gekommen, und wann ist mit einer Bekanntgabe derselben zu rechnen?**

Das Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit hat sowohl im Rechnungsprüfungsausschuß des Haushaltsausschusses als auch im Ausschuß für Jugend, Familie und Gesundheit des Deutschen Bundestages berichtet.

Die Auskunftserteilung über Ergebnisse von Beratungen in Ausschüssen bzw. Unterausschüssen des Deutschen Bundestages obliegt nicht der Bundesregierung.

Anlage z[illegible] [illegible]ge 2

Zusammenstellung der Nebentätigkeiten des Präsidenten des Bund[illegible]gesundheitsamtes

Art der Nebentätigkeit	Zeitaufwand während der Dienstzeit	Zeitaufwand außerhalb der Dienstzeit	Stelle, für die Nebentätigkeit ausgeübt wird	Umfang und Inanspruchnahme dienstlicher Mittel und Leistungen	Bemerkung[illegible]
1. Lehr- und Forschungstätigkeit	4 Stunden je Woche		Universität München	keine	Genehmigt mit Schreiben 115–[illegible] Dr. Überla vom [illegible] [illegible]nuar 1981, für 2 Jahre [illegible] Einschränkung ve[illegible]rt
2. Vorstand eines gemeinnützigen Vereins *	keiner	5 Std. im Jahr	Gesellschaft für Informationsverarbeitung und Statistik e.V. in der Medizin (GIS)	keine	nicht genehmig[illegible]pflichtig
3 Beratung der Wissenschaftlichen Buchgesellschaft	keiner	15 Std. im Jahr	Wissenschaftliche Buchgesellschaft	keine	nicht genehmig[illegible]pflichtig nach g[illegible]wärtigem Stand
4. Wissenschaftliche Vorträge, Publikationen und Bücher; Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften	keiner	24 Std. im Jahr	Kein Auftraggeber, Honorare verschiedener wissenschaftlicher Verlage und Gesellschaften	keine	nicht genehmig[illegible]pflichtig

laufende Geschäfte ab 1. Januar 1984 entfallen;
Vorstandsvorsitz e[illegible]llt im April 1985

Anlage 2 zum Schreiben vom 29.10.1994

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 31.1.1985

Juli 1984

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Mo., 2.7.	1					
Di., 3.7.	1					
Mi., 4.7.	1					
Do., 5.7.	1					
Fr., 6.7.					1	
Mo., 9.7.	1					
Di., 10.7.	1					
Mi., 11.7.	1					
Do., 12.7.					1	
Fr., 13.7.				1		
Mo., 16.7.		1				München: vormitt.Inst.E, nachmitta 3rd In.Conf.on System Science ....
Di., 17.7.	1					
Mi., 18.7.	1					
Do., 19.7.	1					
Fr., 20.7.	1					
Mo., 23.7.	1					
Di., 24.7.	1					
Mi., 25.7.	1					
Do., 26.7.	1					
Fr., 27.7.					1	
Mo., 30.7.			1			
Di., 31.7.	1					vormittags Vorbereitung der Jahres-Pressekonferenz zu Hause
22 Arb.Tage	16	1	1	1	3	

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes
und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 31.1.1985

August 1984

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Mi., 1.8.	1					
Do., 2.8.	1					
Fr., 3.8.					1	
Mo., 6.8.	1					
Di., 7.8.	1					
Mi., 8.8.	1					
Do., 9.8.	1					
Fr., 10.8.	1					
Mo., 13.8.				1		
Di., 14.8.	1					
Mi., 15.8.	1					
Do., 16.8.	1					
Fr., 17.8.	1					
Mo., 20.8.	1					
Di., 21.8.	1					
Mi., 22.8.	1					
Do., 23.8.	1					
Fr., 24.8.	1					
Mo., 27.8.	1					
Di., 28.8.	1					
Mi., 29.8.	1					
Do., 30.8.	1					
Fr., 31.8.	1					
23 Arb.Tage	21			1	1	

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes
und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 31.1.1985
September 1984

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Mo., 3.9.		1				Bonn, BMJFG
Di., 4.9.	1					
Mi., 5.9.	1					
Do., 6.9.	1					
Fr., 7.9.	1					
Mo., 10.9.	1					
Di., 11.9.	1					
Mi., 12.9.		1				Bilthoven/NL
Do., 13.9.	1					
Fr., 14.9.		1				Bonn: Berichterst.Gespräche HH
Mo., 17.9.	1					
Di., 18.9.	1					
Mi., 19.9.	1					
Do., 20.9.	1					
Fr., 21.9.					1	
Mo., 24.9.	1					
Di., 25.9.	1					
Mi., 26.9.		1				Bonn: BMJFG
Do., 27.9.		1				Bonn: 30 Jahre BHI
Fr., 28.9.	1					
20 Arb.Tage	14	5			1	

3

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes
und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 31.1.1985
Oktober 1984

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Mo., 1.10.	1					
Di., 2.10.	1					
Mi., 3.10.	1/2	1/2				Bonn: Haushaltsausschuß
Do., 4.10.	1					
Fr., 5.10.					1	
Mo., 8.10.					1	
Di., 9.10.	1					
Mi., 10.10.	1					
Do., 11.10.	1					
Fr., 12.10.	1					
Mo., 15.10.	1					
Di., 16.10.	1					
Mi., 17.10.	1					
Do., 18.10.	1					
Fr., 19.10.		1				Dr. Fritz/DIMDI u.BMJFG
Mo., 22.10.	1					
Di., 23.10.	1					
Mi., 24.10.			1			
Do., 25.10.			1			
Fr., 26.10.			1			
Mo., 29.10.	1					
Di., 30.10.	1					
Mi., 31.10.	1					
23 Arb.Tage	16 1/2	1 1/2	3		2	

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes
und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 31.1.1985
November 1984

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Fr., 2.11.		1				München: Placebo-Symposium
Mo., 5.11.		1				Bonn: BMJFG
Di., 6.11.	1					
Mi., 7.11.	1/2				1/2	
Do., 8.11.		1				Langen: Personalteilversammlung
Fr., 9.11.		1/2			1/2	München: vormitt.Pers.Teilvers.E
Mo., 12.11.			1			
Di., 13.11.	1					
Mi., 14.11.		[illegible]				Neuherberg: Wiss.Beirat E
Do., 15.11.	1					
Fr., 16.11.	1/2				1/2	
Mo., 19.11.		1				Bonn: BMJFG Abt.Ltr.Bespr.
Di., 20.11.				1		
Do., 22.11.	1/2	1/2				Bonn: BMJFG/Gesundheitsforschung
Fr., 23.11.					1	
Mo., 26.11.	1					
Di., 27.11.	1					
Mi., 28.11.	1					
Do., 29.11.	1					
Fr., 30.11.	1					
20 Arb.Tage	9 1/2	6	1	1	2 1/2	

5

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes
und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 31.1.1985
Dezember 1984

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Mo., 3.12.		1/2			1/2	vormittags Institut E
Di., 4.12.		1				Bonn, BMJFG
Mi., 5.12.	1/2				1/2	
Do., 6.12.	1					
Fr., 7.12.					1	
Mo., 10.12.	1					
Di., 11.12.	1					
Mi., 12.12.	1					
Do., 13.12.	1					
Fr., 14.12.					1	
Mo., 17.12.			1			
Di., 18.12.		1				Bonn, BMJFG
Mi., 19.12.	1					
Do., 20.12.	1					
Fr., 21.12.	1					
Do., 27.12.			1			
Fr., 28.12.	1					
17 Arb.Tage	9 1/2	2 1/2	2		3	

6

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes
und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen vom 1.7.1984 bis 31.1.1985
Januar 1985

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Mi., 2.1.	1					
Do., 3.1.	1					
Fr., 4.1.	1					
Mo., 7.1.	1/2				1/2	
Di., 8.1.	1					
Mi., 9.1.	1					
Do., 10.1.	1					
Fr., 11.1.					1	
Mo., 14.1.				1		
Di., 15.1.	1					
Mi., 16.1.	1/2				1/2	außerdem: Inst. E (Habil. Roedler)
Do., 17.1.	1					
Fr., 18.1.					1	
Mo., 21.1.	1					
Di., 22.1.	1					
Mi., 23.1.	1					
Do., 24.1.				1		
Fr., 25.1.		1				Bonn, BMJFG
Mo., 28.1.	1					
Di., 29.1.	1					
Mi., 30.1.			1			
Do., 31.1.	1					
22 Arb.Tage	15	1	1	2	3	7

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes und seine Anwesenheit im Amt an alle Arbeitstagen

Februar 1985

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Fr., 1.2.	1					
Mo., 4.2.	1					
Di., 5.2.	1/4	3/4				Dienstreise Bonn/BMJFG
Mi., 6.2.	1					
Do., 7.2.			1			
Fr., 8.2.			1			
Mo.,11.2.	1/2				1/2	
Di.,12.2.	1/4	3/4				Dienstreise Bonn/BMJFG
Mi.,13.2.	1					
Do.,14.2.	1					
Fr.,15.2.	1					
Mo.,18.2.	1					
Di.,19.2.	1					
Mi.,20.2.	1					
Do.,21.2.	1					
Fr.,22.2.					1	
Mo.,25.2.	1					
Di.,26.2.	1					
Mi.,27.2.	1					
Do.,28.2.	1					
20 Arb.Tage	15	1 1/2	2		1 1/2	

8

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen

März 1985

Datum	*im Amt*	*Dienstreise*	*Urlaub*	*Krankheit*	*Uni München*	*Bemerkungen*
Fr., 1.3.85					1	
Mo., 4.3.85		1/2		1/2		Neuherberg, Inst. E
Di., 5.3.85	1					
Mi., 6.3.85	1					
Do., 7.3.85	1					
Fr., 8.3.85	1					
Mo., 11.3.85	1					
Di., 12.3.85	1					
Mi., 13.3.85		1				Bonn, Aussch.Jug.,Fam.Ges.
Do., 14.3.85	1/4	3/4				Bonn, Rechnungsprüfungsausschuß
Fr., 15.3.85	1/2			1/2		Arztbesuch
Mo., 18.3.85	1					
Di., 19.3.85	1/2		1/2			
Mi., 20.3.85	1					
Do., 21.3.85	1					
Fr., 22.3.85			1			
Mo., 25.3.85			1			
Di., 26.3.85			1			
Mi., 27.3.85		1				Urlaubsabbruch u.Anreise aus dem Auslan zur Ausschußsitzung am 28.3. in Bonn
Do., 28.3.85		1				
Fr., 29.3.85	1					
21 Arb.Tg.	11 1/4	4 1/4	3 1/2	1	1	
	15 1/2					

9

Aufstellung über Tätigkeiten des Präsidenten des Bundesgesundheitsamtes
und seine Anwesenheit im Amt an allen Arbeitstagen

1.-14. April 1985

Datum	im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Uni München	Bemerkungen
Mo., 1.4.85	1/2	1/2				Bonn, BMJFG
Di., 2.4.85	1					
Mi., 3.4.85	1					
Do., 4.4.85			1			
Di., 9.4.84	1					
Mi., 10.4.85	1					
Do., 11.4.85	1					
Fr., 12.4.85			1			
8 Arb.Tage	5 1/2	1/2	2			
	6 (im Amt + Dienstreise)					

10

11

Zusammenfassung Juli 1984 bis 14. April 1985

Im Amt	Dienstreise	Urlaub	Krankheit	Univ. München
133 1/4	23 1/4	15 1/2	6	18

Arbeitstage insgesamt: 196

5.3.2.6 Dr. Wilhelm Weise

Dr. med. WILHELM WEISE

Springerstraße 4
81477 München
Telefon (089) 7975 36

Deutscher Bundestag
3. Untersuchungsausschuß
„HIV-Infektionen durch Blut und Blutprodukte“
- Sekretariat -
z.Hd. Frau Margot Heimbach
Bundeshaus

53113 Bonn

27.10.1994

3. Untersuchungsausschuß		
Eingang	Anlg.	Az.
27/10.94 (1506)		
Vorsitzender	Sekretariat	Erledigung
	He 27/10	Mat RG

Rechtliches Gehör zum Abschlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses

Sehr geehrte Frau Heimbach,

zu den mir übersandten Passagen des Entwurfs des Abschlußberichtes möchte ich nachfolgend Stellung nehmen und bitte hiermit, meine Stellungnahme in den Anhang des Abschlußberichtes aufzunehmen.

1. Das bereits früher bekannte Risiko einer Hepatitis-Infektion durch Blutpräparate und die in diesem Zusammenhang diskutierten Maßnahmen zu einer Risikominimierung sind vom Problem der erst später entdeckten und diskutierten HIV-Infektion durch Blutpräparate klar zu trennen. Es ist insbesondere erst eine nachträgliche Erkenntnis, daß bestimmte Inaktivierungsverfahren, die gegen den Hepatitis-Erreger Wirkung zeigten, auch gegenüber dem AIDS-Erreger Wirkung entfalten.

   Zu den hier untersuchten maßgeblichen Zeitpunkten gab es diese Erkenntnis leider nicht.

2. Zu meiner Veröffentlichung im Bundesgesundheitsblatt 1979, Nr. 6/7, Seite 120 bis 123 unter dem Titel „Hepatitis-Übertragung durch therapeutische Substanzen menschlichen Ursprungs“ ist festzuhalten, daß es sich hierbei um einen wissenschaftlichen Beitrag - gerichtet an die Fachöffentlichkeit - handelte, der nach meinem Dafürhalten die gewollte Wirkung bei der fachlichen

2

2

Diskussion über die Maßnahmen zur Risikominierung gegenüber einer Hepatitis-Infektion durchaus entfaltet hat. In dem Abschlußbericht ist deshalb zu Recht festgehalten, daß ich mit dieser Veröffentlichung auf die Risiken der Hepatitisübertragung durch Blut und Blutprodukte aufmerksam gemacht und eine Reihe von Vorschlägen für Maßnahmen zur Risikoabwehr unterbreitet habe.

Mehr konnte ich aufgrund der gegebenen Situation - sowohl was die Handlungsmöglichkeiten des Bundesgesundheitsamtes als auch was die technischen/wissenschaftlichen Möglichkeiten zur Risikoabwehr - betraf, seinerzeit nicht tun.

Als damaliger stellvertretender Direktor des Robert-Koch-Instituts wäre es mir keinesfalls möglich gewesen, etwa eine Gesetzesinitiative in Gang zu bringen, wie dies einmal bei der Frage eines Ausschußmitglieds anklang, warum denn nicht unmittelbar Parlamentarier angesprochen worden seien, wenn die gesetzliche Situation unbefriedigend war.

3. Das Merkblatt des Bundesgesundheitsamtes Nr. 53 / Ausgabe 1985 unter dem Titel „Klinik und Therapie der Hämophilie A und B“ ist von einer Kommission entwickelt und tatsächlich Satz für Satz diskutiert und abgestimmt worden, in die namhafte in- und ausländische Sachverständige berufen wurden: Es handelte sich dabei um die Herren Prof. Hässig (Schweiz), Prof. Masure (Belgien), Prof. Egli, Prof. Brüster, Prof. Schimpf, Prof. Schramm, Dr. Geiger (Behring), Dr. Kotitschke (Biotest). Vorsitzender sämtlicher Kommissionen war satzungsgemäß der Präsident des Amtes. Ich war dessen ständiger Vertreter und gleichzeitig wissenschaftlicher Sekretär.

   Wenn in dem Ausschußbericht festgehalten wird, Herr Prof. Schimpf und Herr Prof. Schramm hätten die Veröffentlichung des Merkblatts für „sehr unglücklich“ gehalten, so muß dies verwundern, da beide Herren Mitglieder der Kommission waren und damit auf die Gestaltung des Merkblattes maßgeblich Einfluß nehmen konnten. Bedauerlich ist aus meiner Sicht allein, daß es tatsächlich durch Verzögerungen in dem Verwaltungsablauf zu einer sehr späten Veröffentlichung des Merkblatts gekommen ist.

Mit freundlichen Grüßen

Weise

Dr.med. Wilhelm Weise

5.3.2.7 Prof. Dr. Hans-Georg Wolters

5.3.2.7.1 Anmerkung

Prof. Dr. Wolters hält den Vertriebsweg „unter Sicherheitsaspekten" für nicht relevant. Auch wenn das zutrifft, so könnte der Vorgang unter den Aspekten des Inverkehrbringens nicht versicherter Arzneimittel und für sog. Grauimporte — und damit für die vom Untersuchungsausschuß nicht zu beurteilende Aufsicht der Länder — von Bedeutung sein.

5.3.2.7.2 Stellungnahme

Prof. Dr. med. Hans-Georg Wolters
Staatssekretär a.D.

Hartenußweg 6
65527 Niedernhausen-Oberjosbach

31. Oktober 1994

Deutscher Bundestag
3. Untersuchungsausschuß
Sekretariat
z.Hd. Frau Margot Heimbach
Bundeshaus

53113 Bonn

3. Untersuchungsausschuß		
Eingang 31.10.94 (1514)	Anlg.	Az.
Vorsitzender	Sekretariat He 31/10	Erledigung

Betr.: Abschlußbericht des 3. Untersuchungsausschusses

Sehr geehrte Damen und Herren,

zu den mich betreffenden Anmerkungen des Berichtsentwurfs (Seiten 703 und 704) nehme ich wie folgt Stellung:

1. Die Sachdarstellung im Berichtsentwurf ist nicht korrekt, weil zwar in der zitierten Antwort des BMJFG vom 14.11.79 von einer "Weisung" die Rede ist, mein Randvermerk auf dem ebenfalls zitierten Schreiben von Prof. Egli aber lediglich ausdrückt, daß ich "seine Auffassung teile" und meinerseits "die Novellierung für geboten halte".

   Dies war keine Weisung und demgemäß ist eine Novellierung des AMG auch nicht in Angriff genommen worden, in erster Linie wegen rechtspolitischer Bedenken. Das zuständige Referat befürchtete einen Präzedenzfall für weitere Ausnahmetatbestände zur Apothekenpflicht.

2. Soweit zur Abgabe von Plasmahochkonzentraten durch das Hämophiliezentrum Bonn, die auch vom BMJFG geteilte Rechtsauffassung der Unzulässigkeit vertreten worden ist, waren ggf. Konsequenzen von der zuständigen Überwachungsbehörde des Landes Nordrhein-Westfalen zu ziehen und nicht vom Bundesministerium.

3. In der Annahme, daß die Beurteilungsmaxime des Untersuchungsausschusses für einzelne zu bewertende Vorgänge Qualität und Sicherheit von Blutprodukten ist, bleibt festzuhalten, daß der hier angesprochene Vorgang unter Sicherheitsaspekten irrelevant ist.

   Es stand und steht ausser Frage, daß ausschließlich Hersteller von Plasmahochkonzentraten und die sie verordnenden Ärzte über die erforderliche Kompetenz und Erfahrung verfügen, die Qualität der Produkte zu garantieren und ihre Anwendungsrisiken zu minimieren. Unabhängig von allen sonstigen Überlegungen den Vertrieb von Blutprodukten der Apothekenpflicht zu unterwerfen, ist - im Gegensatz zum Vertrieb von völlig anders gearteten Fertigarzneimitteln - von Apothekern auf Grund ihrer pharmazeutischen Sachkompetenz dadurch jedenfalls kein Beitrag zur Verbesserung von Arzneimittelsicherheit zu erwarten.

Ich bitte den Ausschußvorsitzenden diese Stellungnahme dem Abschlußbericht als Anhang hinzuzufügen.

Mit freundlichen Grüßen

Druck: Bonner Universitäts-Buchdruckerei, 53113 Bonn
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 13 20, 53003 Bonn, Telefon: 02 28/3 82 08 40, Telefax: 02 28/3 82 08 44
ISSN 0722-8333